

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. H. Fischer)

Wirkung von Diaethylaminoäthoxy-2-diphenyl (Dacorène) am isolierten Froschherz

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

WERNER SURBER
von Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. Fischer

Zürich 1952
Juris-Verlag



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. H. Fischer)

Wirkung von Diaethylaminoäthoxy-2-diphenyl (Dacorène) am isolierten Froschherz

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

WERNER SURBER

von Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. Fischer

Zürich 1952

Juris-Verlag

Meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. H. F i s c h e r ,

danke ich herzlich für sein Wohlwollen und die wert-
vollen Ratschläge, die er mir bei der Ausführung die-
ser Arbeit stets zuteil werden liess.



Einleitung

Seitdem die Störungen des vegetativen Nervensystems in der Klinik mehr und mehr an Bedeutung gewonnen haben, waren auch die Anstrengungen der Chemiker und Therapeuten in vermehrtem Mass darauf ausgerichtet, neue Stoffe zu entdecken, die den Vagus oder den Sympathicus zu beeinflussen vermögen. Der Ausgangspunkt bildete die Entdeckung des Adrenalins durch Takamine (1901) in der pars medullaris der Nebenniere und die in Anknüpfung daran erstmals ausgeführte synthetische Herstellung eines Hormons. 1906, fünf Jahre nach der Entdeckung des Adrenalins, studierte Dale die Eigenschaften des Ergotoxins, das damals gerade durch Barger und Carr aus dem Mutterkorn (*Secale cornutum*) extrahiert worden war, und beobachtete dabei zum ersten Mal den Antagonismus zwischen diesem Alkaloid und dem Nebennierenhormon. Schliesslich wurden mit andern, dem Ergotoxin verwandten Alkaloiden ebenfalls sympathicolytische Effekte erzielt: mit Ergotin (Tiffenau), Ergotamin (Spiro), Ergotaminin (Raymond-Hamet) und später auch mit Yohimbin und Coryantin (Raymond-Hamet).

In der Folge wurden neben den erwähnten Alkaloiden als weitere Gruppe von charakteristischen Sympathicolytica die phenolischen Aether von Aminoalkoholen entdeckt. 1910 beschrieb Fournieu (1) die Synthese einiger Stoffe dieser Gruppe. Da er aber in Tierversuchen eine schädigende Wirkung derselben auf das Herz feststellte, verzichtete er vorerst auf eine weitere pharmakologische Untersuchung dieser Körper. Deutsche Forscher unternahmen dann ebenfalls Synthesen auf diesem Gebiet und liessen auch verschiedentlich Stoffe patentieren, die denjenigen, welche Fournieu beschrieben hatte, ähnlich waren. Diese Arbeiten führten schliesslich zur Entdeckung des Gravitols (Diethylaminoäthyläther des 2-Methoxy-6-Allylphenols) durch Hahl 1923. Eichholz (2) führte es 1928 wegen seiner Wirkung auf den Uterus in die Therapie ein. Barkan (3) und Kaer (4) unternahmen damit pharmakologische Studien durch Versuche an verschiedenen glatten Muskeln und Kapillaren. Jackson (5) wies als erster auf die Wirkung dieser Substanzen beim experimentell erzeugten Flimmern des Hundeherzens hin. Seine Untersuchungen wurden durch Meyboom (6) am Frosch und durch van Dongen (7) an der Katze und am Kaninchen bestätigt, während die erzielten Resultate durch De Boer (8) wieder in Zweifel gezogen wurden. Letzterer Autor zeigte aber, dass das Gravitol die Dauer der Refraktärperiode des Froschherzens verlängert.

Im chemisch-therapeutischen Laboratorium des Pasteur-Institutes in Paris wurden in den Jahren 1930-40 unter der Leitung von Fournneau eine grosse Zahl phenolischer Aether von Aminoalkoholen synthetisiert und systematisch auf ihre sympathicolytische Wirkung hin untersucht. 1934 wurden nach Prüfung einer Reihe von Aminomethylcumaranen, Aminomethylbenzodioxanen und Benzomorpholinen (9) drei Stoffe als besonders wirksam hervorgehoben: das Methylaminomethyl-3-benzodioxan (882 F), das Diaethylaminomethyl-3-benzodioxan (883 F) und das Piperidinomethyl-3-benzodioxan (933 F).

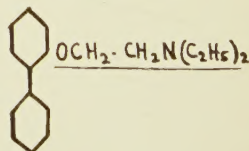
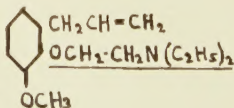
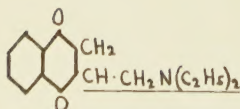
Die Untersuchungsergebnisse, die über das Gravitof vorlagen, sowie die daran anknüpfenden Experimente mit 883 F und 933 F veranlassten Fournneau und Bovet (10) der Herzwirkung der phenolischen Aether vermehrte Aufmerksamkeit zu schenken. Nachdem sie die sympathicolytischen Eigenschaften dieser Substanzen beobachtet und den Antagonismus derselben gegenüber Adrenalin einem näheren Studium unterzogen hatten, stellten sie fest, dass beide Stoffe (883 F und 933 F) der durch Adrenalin hervorgerufenen Tachykardie beim Kaninchen entgegen wirken, nicht aber derjenigen beim Hund. Ferner gaben Bovet und Simon (11) an, dass diese Stoffe die durch Adrenalin bedingten Arrhythmien und Extrasystolien verhindern.

Shen (12) hat die Wirkung des 933 F auf das isolierte Froschherz beschrieben. Sterne, Bovet und Lenoir (13) haben die Wirkung des 883 F auf die durch Unterbindung von Coronararterien oder Jodierung der Herzspitze beim Hund erzeugten elektrokardiographischen Anomalien geprüft. Auf diesen experimentellen Arbeiten basieren klinische Untersuchungen und Beobachtungen von Clerc (14,15), von Sterne (16), von Jaquet (17) und von Lenoir (18) betreffs Wirkung des 883 F bei Angina pectoris.

Jedoch als der wirksamste Körper dieser Untersuchungsreihe erwies sich das Diaethylaminoäthoxy-2-diphenyl (1262 F). Dieser Stoff wurde nicht nur wegen seiner sympathicolytischen Eigenschaft, sondern vor allem auch wegen seiner Wirkung auf das Herz genauer geprüft. Nachdem man von der Untersuchung sympathicolytischer Stoffe ausgegangen war, entdeckte man in den Äthern des Diphenyls, vom pharmakologischen Standpunkt aus betrachtet, ganz neuartige Substanzen.

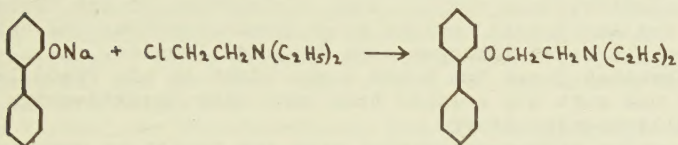
Das Diaethylaminoäthoxy-2-diphenyl.

Dieser Stoff, der die Laboratoriumszahl 1262 F trägt (19) und der für den klinischen Gebrauch Dacorène genannt wurde, schliesst sich seiner chemischen Struktur nach der Serie der phenolischen Aether der Aminoalkohole an.



Synthese und chemische Eigenschaften des 1262 F.

Das 1262 F wird nach Angaben von Strickler (20) erhalten durch Kondensation von Natrium-oxy-2-diphenyl mit Chloräthyläthylamin, wobei die Ergiebigkeit 76 % beträgt.



Das Produkt, in Basenform, ist ein schwach gelbes Öl mit einem Siedepunkt von 178-180°. Das Chlorhydrat davon kristallisiert in Form weisser Nadeln und ist in einer Konzentration von 1% in Wasser löslich.

Pharmakologische Eigenschaften des 1262 F.

Ausser der Herzwirkung konnte in Bezug auf pharmakologische Effekte dieses Stoffes wenig beachtenswertes festgestellt werden. Das 1262 F hat nur eine schwache Wirkung auf das zentrale Nervensystem. Der analgetische Effekt ist sehr schwach und das 1262 F erleichtert die Narkose nicht, wie das zum Beispiel die Aminoäthylbenzodioxane tun. Es wirkt schwach auf den vegetativen Tonus. Man kann eine geringe Herabsetzung der Reizbarkeit des Vagus feststellen, und in hohen Dosen ist ein gewisser Antagonismus gegenüber dem Blutdrucksteigernden Effekt des Adrenalins zu beobachten. (21).

Das 1262 F setzt im Allgemeinen sowohl in vivo, als auch bei Versuchen am isolierten Darm, den intestinalen Tonus beim Meerschweinchen und Kaninchen herab. In vitro erweist es sich als starker Antagonist kontrahierender Reagentien: Acetylcholin und Bariumchlorid. Bei gewissen glatten Muskeln hingegen erregt das 1262 F selber eine Kontraktion. Das ist der Fall beim Uterus von Ratte und Kaninchen und ebenso beim Ileumabschnitt des Rattendarms.

Intravenös bei Hund und Kaninchen injiziert, erweist es sich als eine Blutdruck-senkende Substanz. Diese Wirkung verhält sich nicht proportional zur Dosis und ist im Allgemeinen von kurzer Dauer. Wird die Dosis fraktioniert verabreicht, so ist der Effekt zunehmend weniger deutlich ausgeprägt. Die Blutdrucksenkung basiert zum Teil auf der Beeinflussung des Herzrhythmus', zum Teil auf der Kapillarwirkung des 1262 F. Auf die Atmung hat es keinen Einfluss, ausgenommen der Fall, wo bei toxischen Dosen Konvulsionen in Erscheinung treten. Es zeigt nur geringe Wirkung auf die Bronchialmuskulatur. Bei der Ratte wird die Sekretionsleistung der Niere leicht her-

abgesetzt. Grundumsatz und Körpertemperatur werden beim Kaninchen nur geringfügig beeinflusst. Das 1262 F hat keinen Einfluss auf das Blut. Die Blutbildung wird beim Hund nicht verändert, sogar nicht einmal im Verlauf einer chronischen Intoxikation. Das 1262 F hat lokal eine schwache anaesthetische Wirkung in Konzentrationen von 1 - 10%. Eintropfung in den Cornealsack des Kaninchens bewirkt eine Hornhautreizung und bei konzentrierteren Lösungen eine dauernde Läsion. In schwachen Dosen von 1 und 2 mgr wirkt es als Vasodilatator und ruft als solcher beim Hund eine Vergrößerung des Milzvolumens hervor. Durch seine Wirkungen scheint sich das 1262 F in gewisser Beziehung dem Atropin zu nähern. Es verhält sich ebenfalls antagonistisch gegenüber Acetylcholin. Nicht nur an glatten Muskeln, auch am Herzen wirkt es den Effekten der Vagusreizung entgegen. Zum Vergleich lässt sich ferner die Verlängerung der Refraktärperiode des Froschherzens durch Atropin heranziehen, welche Tso (22) beschrieben hat.

Toxizität.

In Dosen von 0,005 gr bis 20 mg, subcutan appliziert, erzeugt das 1262 F bei der Maus eine heftige Exzitation. Beim Kaninchen wird das 1262 F, auf intravenösem Weg zugeführt, bis zu einer Dosis von 0,015 gr pro Kg-Körpergewicht toleriert. Eine Dosis von 0,02 gr/Kg wirkt toxisch. Subcutan appliziert werden bis 0,04 gr/Kg toleriert und erst 0,06 gr pro Kg-Körpergewicht wirken toxisch.

Der Vergleich mit den Dioxanen ergibt folgende Resultate:

Vom Kaninchen	1262 F	883 F	993 F
tolerierte Dosis	0,015 gr/Kg	0,02 gr/Kg	0,03 gr/Kg
toxische Dosis	0,02 gr/Kg	0,03 gr/Kg	0,04 gr/Kg

Beim Hund liessen sich bis 0,06 gr/Kg subcutan applizieren, ohne dass er Intoleranzerscheinungen zeigte. Bei 0,08 gr/Kg traten konvulsive Bewegungen, Speichelfluss, Erbrechen auf und es stellte sich eine Pulsbeschleunigung von 120 bis auf 200 ein.

Man weiss, dass bei einer subcutanen Dosis von 0,05 gr/Kg das 883 F und besonders das 993 F eine bedeutende Tachykardie verursachen, wobei sich der Puls von 120 auf 300 pro Minute erhöht. Wenn man daher nicht die toxischen Dosen, sondern die Intoleranzerscheinungen in Verbindung mit den zentralen Reizerscheinungen (Erbrechen, Tachykardie) als Massstab nimmt, so kann man feststellen, dass das 1262 F besser ertragen wird als die beiden andern Substanzen. Diese Feststellung und auch klinische Beobachtungen haben es erlaubt, das 1262 F in Dosen von 0,1 und 0,2 gr per os bei Kranken anzuwenden.

Wirkung auf das Herz.

In Bezug auf die Herzwirkung des 1262 F wurden von Bovet, Fourneau, Tréfouël und Strickler besonders folgende Punkte untersucht: die Beeinflussung des Herzrhythmus¹, die Veränderung des Elektrokardiogramms, die vorbeugende Wirkung gegen das durch elektrischen Strom experimentell erzeugte Flimmern und die antagonistische Wirkung gegenüber einigen Giften. Es ist naheliegend, seine Wirkung auf das Herz mit derjenigen zu vergleichen, die man beim Gravitol und bei den Aminomethylbenzodioxanen festgestellt hat.

Im Verlauf der Untersuchungen, die die Veränderungen des EKG's betrafen und durch klinische Beobachtungen (14,16) veranlasst, untersuchte man auch den Effekt des 1262 F auf den durch Unterbindung von Coronararterien beim Hund experimentell provozierten Infarkt. Insbesondere wurden dabei die Änderungen im EKG studiert, die durch diese Laesion bedingt waren.

Die Beeinflussung des Herzrhythmus.

Beim wachen Hund verändert die subcutane Applikation von 1262 F, abgesehen vom Beschleunigungseffekt der toxischen Dosen, den Herzrhythmus nicht.

Wird es beim narkotisierten Hund in steigenden Dosen intravenös appliziert, so verlangsamt sich der Herzrhythmus zunehmend. Die beidseitige Vagotomie verhindert die durch das 1262 F erzeugte Bradykardie nicht.

Das 1262 F hat keinen Einfluss auf die durch Adrenalin hervorgerufene Tachykardie beim Hund. Im Gegensatz dazu wird durch diesen Stoff die Adrenalin-Tachykardie beim Kaninchen oft herabgesetzt.

Die Veränderungen des Elektrokardiogramms.

Beim normalen, nicht narkotisierten Hund rufen starke, subcutan verabreichte Dosen (40-60 mgr/Kg), die ohne augenscheinliche Störungen ertragen werden, eine Abflachung der T-Zacke und manchmal eine Umkehr derselben von negativ in positiv hervor. Der PR-Abstand bleibt konstant und zeigt dadurch, dass die intrakardiale Reizleitung nicht beeinflusst wird, auch wenn die Herzaktion durch das 1262 F verlangsamt ist. Beim Kaninchen, das auf intravenösem Weg leicht narkotisiert wurde, weisen die Kurven interessante Veränderungen auf: die R-Zacke wird anfänglich grösser, während man im Gegensatz dazu bei toxischen Dosen eine Verkleinerung der positiven Abschnitte und eine starke Vergrößerung der negativen Abschnitte feststellen konnte. Die toxischen Dosen sind zudem durch eine Verbreiterung der R-Zacke gekennzeichnet.

Die P-Zacke, in der Gestalt wenig verändert, ist bei mittleren

Dosen oft etwas vergrößert und bei toxischen Dosen verkleinert.

Der PR-Abstand bleibt auch beim Kaninchen konstant.

Der auffälligste Effekt ist bei der T-Zacke festzustellen, die sehr häufig abgeflacht ist. Und während es in den Anfangsstadien positiv war, kann das ganze ST-Stück im Verlauf des Versuchs allmählich stark negativ werden. Die Auswirkung auf die T-Zacke zeigt sich besonders auffällig in den Experimenten, wo das 1262 F nicht auf normale Herzen einwirkt, sondern auf solche, bei denen die Unterbindung von Coronararterien die Erscheinung eines sogenannten "spitzen coronaren T" hervorgerufen hat.

Diese verschiedenen Modifikationen des EKG's können auch besonders klar an Kurven beobachtet werden, die durch Experimente am Frosch gewonnen werden.

Wirkung bei Kammerflimmern im Tierversuch.

Die bei Kammerflimmern angewandten Mittel sind relativ wenig zahlreich und schwach wirksam. Der Typus der erstmals angewandten Mittel findet sich unter den Alkaloiden der Chiningruppe, deren Wirksamkeit durch die klinischen Beobachtungen von Wenckebach (Chinin, 23), Frey (Chinidin, 24) und Clerc (Chinidin, 25) bei Vorhofflimmern und rechte Licht gerückt worden war. Die experimentellen Forschungen von de Boer (26, 27), Holtkamp (28) und Sanches (29) haben in der Folge die systematische Ueberprüfung der verschiedenen Alkaloide dieser Gruppe zum Ziele gehabt.

Beim Tier wurden Stoffe anderer Gruppen als wirksam befunden: das Kokain nach Kochmann und Daels (30), sowie auch nach Hermann und Jourdan (31), das Skurokain nach Shen und Simon (32), das Gardenal nach Braun und Samet (33), das Rauwolfiin nach Hartog (34), das Nitroglyzerin nach Braun und Samet (33), Urethan und Emetin nach van Dongen (35). Zu diesen Stoffen muss man noch das Graviton zählen, das schon früher erwähnt wurde (s.S.3). Alle weisen neben ihrer antilimmernden Wirksamkeit noch andere praedominierende cardiale oder extracardiale Eigenschaften auf.

Zwischen der Wirkung des 1262 F und derjenigen des Chinidins lassen sich gewisse Parallelen ziehen. Einmal wegen der antilimmernden Eigenschaft dieser Stoffe, dann aber auch in Bezug auf ihren Antagonismus gegenüber Giften, die heterotope Reizbildung hervorrufen können und im Hinblick auf die Tatsache, dass das eine wie das andere die Refraktärperiode verlängert. Das Chinidin unterscheidet sich aber vom 1262 F durch seine Eigenschaft, nicht nur die Reizbarkeit des Myokards herabzusetzen, sondern auch seine Leitfähigkeit und Kontraktionsfähigkeit. Sinem Ausdruck von Clerc zufolge sind Chinin und seine Derivate nicht nur Zügler, sondern auch Lähmer der Herztätigkeit. In starken Dosen verändert das Chinidin beträchtlich die Form der Ventrikelkomplexe im EKG und verlängert den PR-Abstand, was man beim 1262 F nicht beobachten konnte. (s.S.7).

Seit der Entdeckung des Herzflimmerns hat man mittels der verschiedensten Theorien die Natur dieses Phaenomens zu erklären versucht. Zwei Hypothesen haben den Vorteil, dass sie Gesichtspunkte beleuchten, die durch pharmakologische Experimente eine gewisse Bestätigung finden: die tachysystolische Theorie von Rothberger und die Theorie der kontinuierlichen, zirkulären Bewegung nach Mines, Lewis und de Boer. So hat man konstatiert, dass Gifte, die das Flimmern erzeugen, auch diejenigen sind, die gehäufte heterotope Reizbildungen provozieren. Mit andern Worten wären gehäufte Extrasystolien, das Flattern und das Flimmern nur als verschiedene Formen eines gleichen Phaenomens aufzufassen. Experimentell konnte der Beweis erbracht werden, dass Stoffe, die die Fähigkeit haben, dem Flimmern entgegenzuwirken, gleichzeitig auch die Refraktärperiode des Herzmuskels verlängern.

Die Untersuchungen über das 1262 F haben ergeben, dass es auch in diesem Sinne wirkt, indem diese Substanz den toxischen Heterotopien, sowie in gewissem Mass dem Flimmern entgegenwirkt und auch eine Beeinflussung der Dauer der Refraktärperiode zur Darstellung gebracht werden konnte. Die Uebereinstimmung der Eigenschaften des 1262 F und anderer harzwirksamen Mittel ist aber genau so fragmentarisch wie diejenige, die man zwischen dem 1262 F und dem Chinidin herausarbeiten konnte.

Erst weitere Untersuchungen vermöchten z.B. über die Beziehungen Aufschluss geben, die zwischen der Digitaliswirkung und der Wirkung des 1262 F bestehen könnten.

Wie das Theophyllin wirkt auch das 1262 F dem durch Adenosinphosphorsäure erzeugten Block entgegen.

Die Schutzwirkung des 1262 F beim experimentell gesetzten Kammerflimmern wurde an Hund und Kaninchen nachgewiesen (19). Der Hund erwies sich für diese Versuche als das zuverlässigere Testobjekt als das Kaninchen. Letzteres ist viel weniger empfindlich. Sehr oft verschwand das Flimmern beim normalen Kaninchen von selbst, nachdem man erneut einige elektrische Stösse gegeben hatte, entweder unmittelbar oder nach Aufhören der elektrischen Reizungen. Es wird angenommen, dass das Herz des Menschen ebenfalls weniger empfindlich sei als dasjenige des Hundes. Die Versuchsanordnung war die folgende: beim auf intravenösem Weg narkotisierten und unter künstlicher Atmung gehaltenen Tier wurde das Herz freigelegt. Dieses wurde in situ wiederholten elektrischen Schocks ausgesetzt, bis es zum Flimmern kam. An Kontrolltieren wurde festgestellt, dass bei einem Wechselstrom von 50 Perioden in der Sekunde eine Spannung von 0,01 bis 0,05 Volt benötigt wurde, damit ein tödliches Kammerflimmern provoziert werden konnte. Injizierte man nun vorgängig eine bestimmte Menge von 1262 F (7-40 mgr pro Kg/Körpergewicht), so stieg die wirksame Spannung auf 1,1 bis 17,0 Volt ! Solange man nicht toxische Dosen verwendete, liess sich eine gewisse Proportionalität zwischen verabreichter 1262 F-Menge und Schutzwirkung nachweisen. Das 1262 F wurde fraktioniert injiziert, die Einzeldosis betrug nie mehr als 10 mgr.

Beeinflussung der toxischen Arrhythmien.

Deschamps hat gezeigt, dass das Chinidin ein durch eine starke Dosis BaCl_2 geschädigtes Herz schützen kann. Auch van Dongen (35) hat bewiesen, dass das Chinidin, das Luminal, das Gravitol, indem sie die Reizbarkeit des Herzens herabsetzen, den toxischen Arrhythmien entgegenwirken, die durch Bariumsalze hervorgerufen werden. Im gleichen Sinn wirkt auch das 1262 F, wie Versuche an Kaninchen und Hunden zeigten (21). In der Mehrzahl der Versuche konnte man die Rückkehr zu einer geordneteren Herztätigkeit oder gar zum Normalrhythmus feststellen. Ebenso liess sich beobachten, dass das 1262 F einen Schutz gegenüber neuen Gaben von BaCl_2 ausübte.

Versuche, die den Nachweis eines Antagonismus zwischen 1262 F und Aconitin-Nitrat zum Ziele hatten, verliefen hingegen fast gänzlich negativ.

Mit Adenosinphosphorsäure und 1262 F wurde am Meerschweinchen experimentiert. Das Tier erhielt 2 mgr pro Kg /Körpergewicht Atropin und wurde mit Aether narkotisiert. Während das Elektrokardiogramm registriert wurde, injizierte man intravenös 0,4 mgr pro Kg /Körpergewicht Adenosinphosphorsäure, welche unter diesen Bedingungen einen auriculo-ventriculären Block von ungefähr 15 Sekunden Dauer provoziert. Diese Dosis wurde zu wiederholten Malen injiziert und zwischenhinein zweimal 5 mgr 1262 F verabreicht. In dieser Anordnung unterdrückt das 1262 F den Effekt der Adenosinphosphorsäure oder verkürzt wenigstens die Dauer des Blocks.

Mechanismus der Herzwirkung.

Aus den Tierversuchen resultiert zusammenfassend, dass das 1262 F vor allen Dingen eine starke Wirkung auf das Herz ausübt. Die Wirkungen auf das intra- und extracardiale Nervensystem, die beobachtet werden konnten, scheinen in Bezug auf die Rhythmusänderungen und die Veränderungen im EKG, die die Applikation dieses Mittels zur Folge hat, nur sekundärer Art zu sein. Es ist schwer zu entscheiden, ob die Wirkung des 1262 F sich vor allem auf den coronaren Sektor bezieht oder ob es sich um eine eigentliche Myokard-Wirkung handelt. Zieht man nur die Beobachtung am Hundeherzen, dessen Coronararterien unterbunden wurden, in Betracht, so scheint der erhöhte Blutzufuss und die teilweise Rückbildung des experimentell erzeugten Infarktes nach Injektion von 1262 F dessen Koronarwirkung zu beweisen. Die Annahme einer ausschliesslichen Koronarwirkung dieses Mittels lässt sich aber schlecht mit anderen Beobachtungen in Uebereinstimmung bringen, die eine Wirkung dieses Stoffes auf das Myokard selbst demonstrieren. Beim Hund, dessen EKG als Folge einer Jodierung der Herzspitze ein "spitzes coronares T" aufwies, normalisierte 1262 F das EKG augenblicklich und zeigte in diesem Fall eine reine Myokard-Wirkung.

Antiflimmernde Wirkung und chemische Konstitution.

Bei der systematischen Ueberprüfung der Diphenylamine durch Fournneau, Tréfouël, Bovet und ihre Mitarbeiter erwies sich das 1262 F als das wirksamste Präparat, d.h. dasjenige, das vorgängig injiziert, die für das experimentell erzeugte Flimmern notwendige Spannung am meisten in die Höhe treibt. Der Vergleich zwischen der Wirkung des 1262 F und derjenigen des 883 F ergibt, dass nicht die geringste Proportionalität zwischen der sympathicolytischen Wirkung dieser Derivate und ihrer antiflimmernden Eigenschaft besteht. Die schon erwähnten Beobachtungen manifestieren, dass dem 1262 F nur geringe sympathicolytische Wirkung zukommt und das 883 F hingegen nur schwach antiflimmernd wirkt. Die Abhängigkeit der Schutzwirkung von der chemischen Konstitution wird durch einige Versuchsergebnisse belegt. Vergleich mit weniger wirksamen Derivaten:

Abhängigkeit von der Stellung der Seitenkette: Wirksamkeit:

Diaethylaminoäthoxy-2-diphenyl	(1262 F)	+++
" " -3-diphenyl	(1323 F)	+
" " -4-diphenyl	(1306 F)	++

Abhängigkeit von der Art der Seitenkette:

Diaethylaminoäthoxy-2-diphenyl	(1262 F)	+++
Methylaminoäthoxy-2- "	(1450 F)	++
Dimethylaminoäthoxy-2- "	(1471 F)	+
Dipropylaminoäthoxy-2- "	(1458 F)	+
Piperidinaminoäthoxy-2- "	(1362 F)	++

Einfluss der Konfiguration des Diphenyl-Stammes:

Diaethylaminoäthoxy-2-diphenyl	(1262 F)	+++
Diaethylaminoäthoxy-2-allyl-3-diphenyl	(1485 F)	+
Diaethylaminoäthoxy-2-oxy-2'-diphenyl	(1266 F)	++
Diaethylaminoäthoxy-2-phenyl-7-cumaran	(1496 F)	o

Klinische Beobachtungen mit 1262 F

Clerc und Sterne (14,16) haben sich im Hôpital de la Pitié in Paris mit der klinischen Erprobung des 1262 F, genannt Dacorène, befasst. Beim Menschen ergab sich eine genügende

Resorption bei peroraler Applikation. Die Tagesdosis betrug 0,2 gr. Diese wurde in allen Fällen ausgezeichnet ertragen. Clerc und Sterne hatten schon vor der Entdeckung des 1262 F Erfahrungen über die Behandlung mit Benzodioxanen, speziell mit 883 F, veröffentlicht. Es soll bei vasomotorisch bedingten, anginösen Beschwerden eine gute Wirkung gezeigt haben.

Die Beobachtungen, die mit Dacorène beim Menschen gemacht wurden, lassen sich mit den Effekten vergleichen, welche im Tierversuch erzielt wurden. Die Zahl der Fälle, die veröffentlicht wurden, ist sehr klein. Interessant ist das Resultat bei einem Kranken, welcher anginöse Krisen hatte und im EKG ein spitzes, umgekehrtes T aufwies. Zahlreiche Medikationen, insbesondere Theophyllin und 883 F, zeigten keine Wirkung. Eine regelmässige Einnahme von 0,2 gr Dacorène pro Tag während sechs Wochen brachte die subjektiven Störungen und die elektrokardiographischen Anomalien vollständig zum Verschwinden.

Ferner wurden 3 Fälle mit ventrikulärer Tachykardie beobachtet, welche durch Obliteration von Coronargefässen verursacht war und die noch am gleichen Tag auf die Dacorène-Medikation hin abgestoppt wurde. Im Moment, wo das Herz den normalen Rhythmus wieder aufnahm, wurde die Systole kräftiger, der arterielle Druck stieg und die anginösen Schmerzen verschwanden.

Allerdings scheint es sich mehr um eine symptomatische Wirkung zu handeln, die nach Absetzung des Medikamentes wieder nachliess. Trotzdem erscheinen die Erfahrungen, die man in Bezug auf Aktivität des 1262 F machen konnte, als genügend interessant, um vom experimentellen oder klinischen Gesichtspunkt aus neue Versuche zu unternehmen.

Eigene Untersuchungen.

Methodik: als Untersuchungsobjekt diente für sämtliche Versuche das isolierte Froschherz nach Straub (38). Es wurden während der Monate Januar bis Juni rund 250 Kurven registriert. Die dazu verwendeten Frösche, aus der Art der *Rana temporaria*, waren männlichen und weiblichen Geschlechts. Die Ringerlösung, der das Dacorène beigegeben wurde und die auch zum Auswaschen diente, hatte die für solche Versuche übliche Zusammensetzung:

NaCl	6,0	gr	
KCl	0,075	gr	
NaHCO ₃	0,2	gr	auf 1000 cc Aqua dest.
CaCl ₂	0,2	gr	
(wasserfrei)			

Durch einen kontinuierlichen Strom feiner Sauerstoff-Bläschen, die die Flüssigkeit in der Straubkanüle passierten, war eine reichliche Sauerstoffzufuhr gewährleistet. Das Volumen des Kanüleninhalts betrug immer 1 cc, wodurch der Druck auf das isolierte Froschherz für alle Versuche konstant gehalten war. Bei Passage-Versuchen wurden 1,2 cc in die Kanüle gegeben, um die beim Uebertragen des Kanüleninhalts unvermeidlichen Flüssigkeitsverluste auszugleichen. Der Ersatz der normalen Ringerlösung durch Dacorène in bestimmter Verdünnung oder das Auswaschen der Dacorène-Lösung wurde mittels graduierter Spritzen vorgenommen, an denen der Krümmung der Kanüle angepasste Hohl-nadeln befestigt waren. Das Auswaschen erfolgte in der Weise, dass der Inhalt der Kanüle jeweils möglichst vollständig entfernt und dreimal nacheinander durch 1 cc Normalringer ersetzt wurde. Da die im Froschventrikel verbleibende Restlösung nach Fischer 0,03-0,07 cc beträgt, wird diese durch einen dreimaligen Wechsel praktisch auf unendlich verdünnt.

Die Versuchstemperaturen lagen zwischen 16-22 Grad Celsius. Die Aufzeichnungen wurden an fortlaufender Kymographion-trommel als isometrische Kurven registriert, wobei die Zeit-schreibung 6 Sekunden betrug.

Die Versuchslösungen von Dacorène wurden jeweils aus einer Stammlösung von 50 mgr Diäthylaminoäthoxy-2-diphenyl, gelöst in 50 cc Aqua dest. = Konzentration von 1:1000, durch entsprechendes Verdünnen mit Ringerlösung frisch hergestellt. Es hat sich gezeigt, dass das Dacorène in der Konzentration von 1:1000 in Ringer nicht stabil gelöst bleibt. Beim Stehen bildete sich nach ein paar Tagen eine Trübung und Bodensatz, sodass die Lösung nicht mehr zu gebrauchen war. Es wur-

den Glaskanülen mit möglichst weitem Lumen verwendet, sodass der Ventrikel genügend gespült wurde und raschestens mit dem Kanüleninhalt in Berührung trat.

Adrenalin wurde in einer Verdünnung von 1:100 000 in N.R. verwendet. Von dieser Lösung wurde jeweils mit einer kleinen Pipette ein Tropfen in die Kanüle gegeben. Rechnet man, dass sich 1 cc aus 20 Tropfen zusammensetzt, so hätte die Verdünnung des Adrenalins ca 1:2 000 000 betragen.

1. Wirkungsweise und Wirkungsgeschwindigkeit.

Das Dacorène erwies sich auch am isolierten Froschherz als ein sehr wirksamer Stoff, wie dies nach den Beobachtungen von Bovet, Pourneau, Tréfouël und Strickler (21) am Kaninchen- und Hundeherzen, sowie an isolierten Eingeweideteilen von Meerschweinchen und Ratten zu erwarten war. Die Wirkungskurve, die als Abb. 1 reproduziert wird, kann für die Konzentration von 1:50 000 als charakteristisch betrachtet werden. Unmittelbar nachdem die Ringerlösung in der Glaskanüle durch 1 cc Dacorène 1:50 000 in N.R. ersetzt wird, kommt es zu einer starken Verminderung der Hubhöhe und zu einem leichten Ansteigen der Fusspunkte, wobei sich die Frequenz vorerst noch nicht verändert. Die anfängliche Tonisierung, d.h. das Ansteigen der Fusspunkte tritt nicht immer so deutlich in Erscheinung. Der Wechsel von der ursprünglichen Schlagfrequenz zur ausgesprochenen Bradykardie stellt sich ganz unvermittelt ein. Oft ist der Beginn derselben durch kürzere Zeit dauernde Rhythmusstörungen gekennzeichnet. Mit dem Einsetzen der Bradykardie gewinnt die Amplitude progressiv an Höhe, bis die ursprüngliche Hubhöhe wieder erreicht ist. In weitaus der Mehrzahl aller Versuche wird die Amplitude unter der Wirkung von Dacorène in dieser Konzentration grösser als sie zu Beginn beim normal schlagenden Herzen war. Die Vergrößerung der Amplitude betrifft stets die systolische Phase.

Durch Auswaschen kann die Bradykardie nicht mehr wesentlich beeinflusst werden, was die Vermutung nahelegt, dass ein Teil

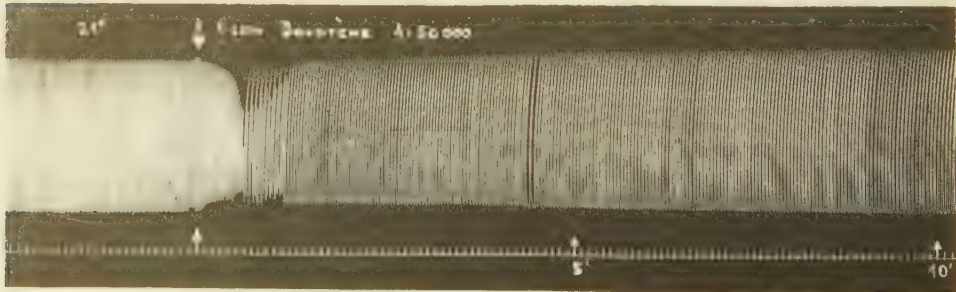


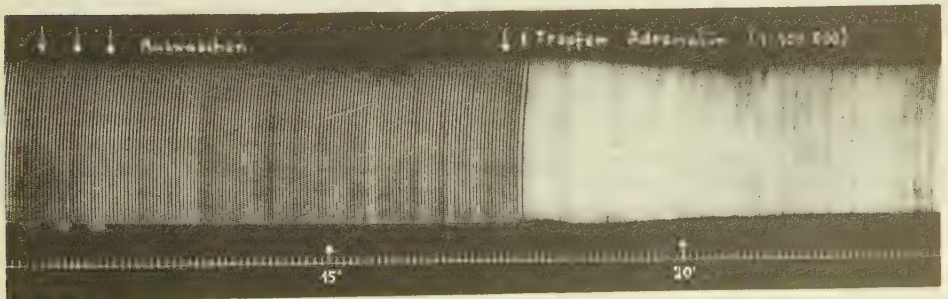
Abb. 1. Typische Kurve.
(T. 21°C.)

Anfangsfrequenz 46 Schläge p.Min. 1 cc Dacorène 1:50000 bewirkt eine Herabsetzung der Frequenz auf 22 p.Min.

des angebotenen Dacorène's im Froschherzen fixiert wird. Passageversuche (s.S.26) haben diese Annahme bestätigt. Es zeigte sich auch, dass das Froschherz, obwohl die Dacorënelösung sorgfältig ausgewaschen wurde und die N.R.-Lösung jede halbe Stunde gewechselt wurde, noch nach 4 Stunden bradykard weiterschlug.

Durch Zugabe von einem Tropfen Adrenalin (1:100 000) kann die Frequenz für kurze Zeit (2-3 Min.) wieder bis zum ursprünglichen Wert erhöht werden. Registriert man jedoch weiter die Aktion des betreffenden Herzens, so beobachtet man, dass die Schlagfolge anschliessend wiederum sukzessive abnimmt. Die Aufhebung der Dacorëne-Wirkung durch Adrenalin ist also nur vorübergehend zu erzielen. Ein Adrenalineffekt mit Rückkehr zur ursprünglichen oder erhöhten Frequenz kann nach Dacorëne in jedem Fall beobachtet werden, selbst wenn letzteres in toxischen Dosen verabreicht wird. Dass die normale, stimulierende Wirkung von Adrenalin auf den Herzschlag durch vorausgehende Gabe von Dacorëne invertiert würde, wie das beim 933 F festgestellt wurde (Shen,12), konnte ich nie beobachten. Shen berichtete, dass die dioxanisierten Herzen auf Adrenalin durch Verlangsamung der Frequenz, durch Reduktion der Amplitude oder durch beides reagierten, während in einigen Experimenten nicht der geringste Wechsel an den Herzschlägen festzustellen war.

Die Wirkungskurve, die als Abb.1 wiedergegeben und beschrieben wird, kann nur für die Konzentrationen von 1:30 000 bis 1:100 000 als typisch bezeichnet werden. Bei stärkerer Verdünnung, schon von 1:200 000 an, kommt es nicht mehr zu einer abrupten Umstellung auf Bradykardie, sondern die Herabsetzung der Frequenz erfolgt ganz allmählich im Verlauf von 10-15 Minuten und beträgt nur noch 2-4 Schläge pro Minute, ist daher optisch oft mit blossen Auge nicht mehr festzustellen. Die Grenzkonzentrationen, die an empfindlichen Froschherzen noch eine Herabsetzung der Frequenz (mit der Stoppuhr gemessen) hervorzurufen vermögen, konnte ich im Bereich von 1:800 000 bis 1:1 000 000 feststellen. Der geringe Effekt stellt sich bei diesen Verdünnungen erst nach längerer Einwirkungszeit ein. In diesem Bereich wird die Amplitude unter der Dacorëne-Wirkung nicht mehr vergrössert, es lässt sich im



Dreimaliges Auswaschen ohne Erfolg. Zugabe von 1 Tr. Adrenalin bringt die Bradykardie wieder zum Verschwinden. Frequenz nun 47 p.Min. Trotz Adrenalin fällt die Frequenz nach 5' auf 37 p.Min.

Gegenteil sehr oft eine Verkleinerung derselben feststellen.

Folgende Tabelle zeigt das Ausmass der Veränderungen in Frequenz und Amplitude, welche durch Einwirkung von Dacorène 1:50 000 auf ursprünglich normal schlagende Herzen hervorgerufen werden. Während zwei aufeinanderfolgenden Tagen wurden bei gleichbleibender Zimmertemperatur (19°C) 12 Herzen der Wirkung von Dacorène ausgesetzt und die Resultate nach der Ausgangsfrequenz geordnet.

Tabelle 1:

	Ursprüngliche Frequenz u. Amplitude (pro Min.) (in mm)		Nach Dac. in N.R. Frequ. u. Amplit.		Vermind. d. Frequ. in %	Erhöhung Ampl. in mm
1.	34	29	14	30	55	1
2.	34	42	19	43	44	2
3.	36	30	16	32	56	2
4.	37	22	20	30	46	8
5.	37	31	18	33	51	2
6.	42	24	22	30	48	6
7.	42	32	19	39	55	4
8.	44	34	18	36	59	2
9.	45	18	23	25	49	7
10.	48	22	20	30	58	8
11.	52	22	24	27	54	5
12.	52	32	27	35	48	3
Durchschnitt:					<u>52%</u>	<u>4 mm</u>

Aus diesen Zahlen ist ersichtlich, dass bei 1:50 000, einer Konzentration, welche in sämtlichen Versuchen am Froschherz die konstantesten Resultate ergab und als optimal zu bezeichnen ist, die Frequenz im Durchschnitt um rund 50% herabgesetzt und die Amplitude um rund 4 mm erhöht wird. Selbstverständlich sind je nach der Empfindlichkeit des Herzens extreme Abweichungen von diesen Durchschnittswerten möglich. In der Mehrzahl der Versuche ist der Eintritt der Dacorène-Wirkung in dieser Konzentration jedoch durch eine charakteristische Frequenzhalbierung gekennzeichnet.

Die Vorhofsfrequenz erfährt regelmässig ebenfalls eine Abnahme, die jedoch in ihrem Ausmass nicht immer mit derjenigen des Ventrikels übereinstimmt. In einer weiteren Serie von Herzen wurde speziell auf das Verhalten der Vorhöfe unter der Einwirkung von Dacorène und auf die Frequenz von Kammer und Vorhöfen nach dem Auswaschen geachtet. Es wurden absichtlich 6 Herzen, bei denen sich die Frequenzverminderung gleichmässig an Kammer und Vorhöfen einstellte und 6 Herzen, bei denen das Dacorène an Kammer und Vorhöfen nicht den gleichen Effekt hervorbrachte, einander gegenübergestellt. Es zeigte sich nämlich, dass das Verhalten nach dem Auswaschen im einen oder andern Fall verschieden ist. (s. folgende Tabelle).

Tabelle 2:

	Ursprüngl. Frequenz	nach Dacorène Kammer / Vorhof		nach d. Auswaschen Kammer / Vorhof		Arhythmien
1.	34	18	18	19	19	o
2.	36	16	33	32	32	+
3.	36	19	19	22	22	o
4.	40	24	36	22	22	++
5.	44	18	36	24	30	+++
6.	45	23	44	24	24	++
7.	46	48	46	28	46	o
8.	48	25	25	26	26	+
9.	49	28	28	28	28	o
10.	52	27	27	28	28	o
11.	54	31	31	33	33	o
12.	54	20	38	28	28	+++

Das Auswaschen wurde bei diesen Versuchen nach 10 minütiger Einwirkungsdauer von Dacorène 1:50 000 vorgenommen. Als Tatsachen lässt sich aus Tabelle 2 festhalten: die durch Dacorène hervorgerufene Frequenzverminderung bleibt auch nach dem Auswaschen in jedem Fall bestehen. Das Auswaschen hat jedoch in den meisten Fällen doch nachträglich eine leichte Erhöhung der Frequenz zur Folge. Diese ist durchschnittlich bei denjenigen Herzen ausgeprägter, bei welchen sich die Herabsetzung der Frequenz an Kammer und Vorhöfen unterschiedlich ausdrückte. Ebenso traten im letztern Fall Arhythmien häufiger auf, was ja naheliegend ist, wenn die Koordination von Kammer- und Vorhofsaktion durch Frequenzunterschiede gestört wird.

Wie bei der Beschreibung der "typischen Kurve" schon erwähnt wurde, sind kurzdauernde Arhythmien beim Uebergang von der ursprünglichen Schlagfrequenz auf die Bradykardie etwas sehr Häufiges. In einigen Versuchen konnte ich auch feststellen, dass es sogar bei der Konzentration von 1:50 000 gar nicht zu einer regulären Bradykardie kam, sondern als Dacorène-Wirkung bleibende Arhythmien resultierten. Abb. 2 zeigt ein solches Beispiel. Während 5 Minuten nahm bei diesem Herz die Amplitude bei gleichbleibender Frequenz sukzessive ab und dann kam es zu einer eigenartigen Gruppenbildung, wobei auf einen längern Schlag zwei kürzere folgten. 4 Min. nach dem Auswaschen war die Herzaktion während 2 Minuten regelmässig bradykard, um dann erneut arhythmisch zu werden. Ein zweites Auswaschen vermochte auch keine Ordnung in die Schlagfolge zu bringen, die ungeordnete Herztätigkeit blieb irreversibel (s. S. 18).

Genau das Gegenteil ergab ein Versuch, der als Abb. 3 reproduziert wurde. Das Herz schlug schon am Normalringer arhythmisch. Das Einführen der Kanüle muss eine Reizleitungsstörung hervorgerufen haben. Die Kurve zeigt eine Periodenbildung, wobei auf regelmässige Serien von 4 Schlägen jeweils 1 Schlag ausfällt.

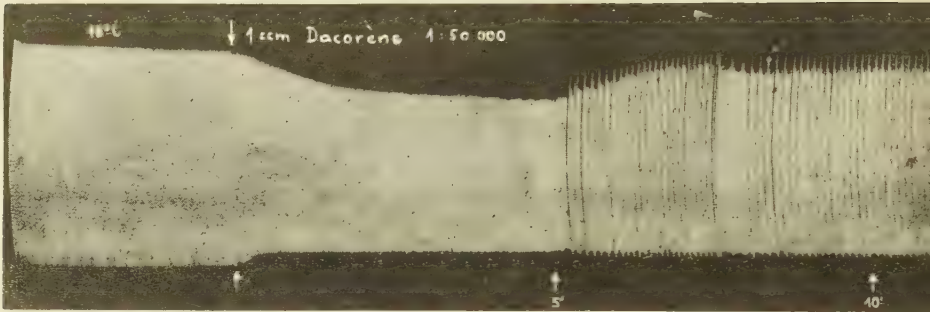


Abb. 2. Rhythmusstörung nach Dacorene 1:50 000.
Anfangsfrequenz: 44 p.Min.

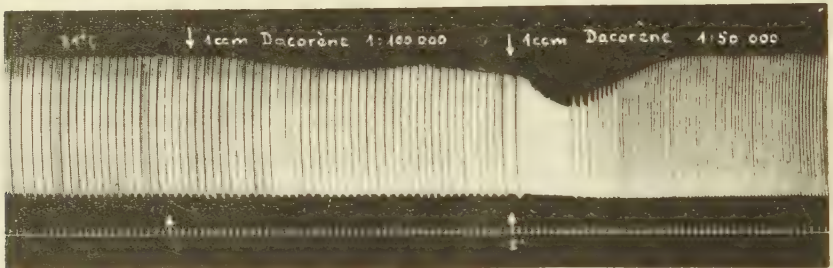
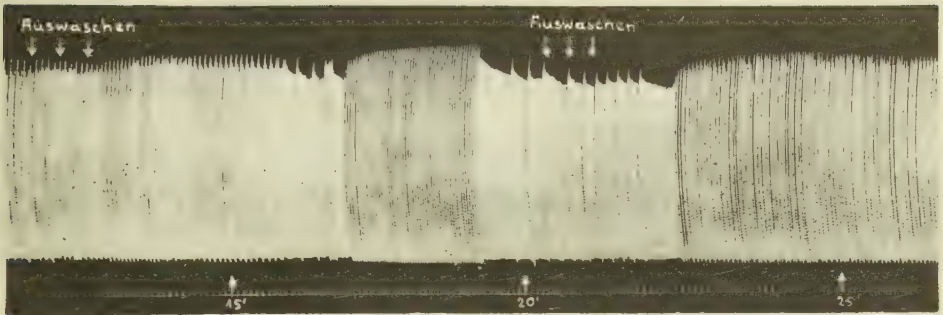


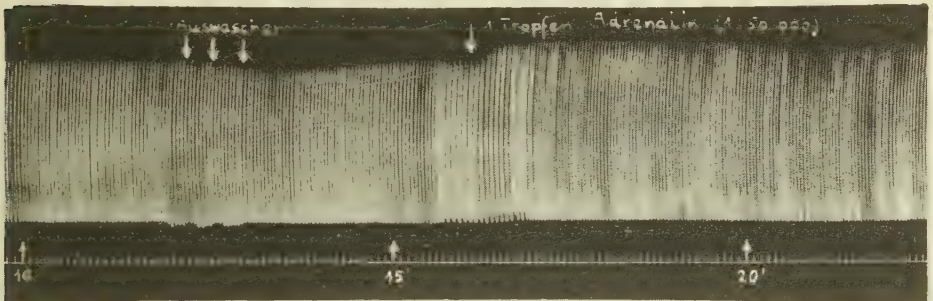
Abb. 3. Herz mit Rhythmusstörung (Periodenbildung).
Frequenz: 36 p.Min. Versuch, die Herztätigkeit mit
Dacorene zu regularisieren. Mit 1 cc 1:100 000 kein
Erfolg, mit 1 cc 1:50 000 regelmässige Bradykardie.
Frequenz: 19 p.Min.

Ich versuchte, mit 1 cc Dacorene 1:100 000 die Aktion zu regularisieren, was nicht gelang. Als das Dacorene 1:100 000 durch solches von 1:50 000 ersetzt wurde, stellte sich prompt die charakteristische Bradykardie ein, die dann im weiteren Verlauf des Versuches erhalten blieb. Da es bei den über 250 Herzen, die ich isolierte, nur dreimal vorkam, dass von Anfang an Rhythmusstörungen vorhanden waren, die ich dann mit Dacorene beheben konnte, lassen die Versuchsergebnisse über diesen Punkt noch keine endgültigen Schlüsse zu.

Bei der Beurteilung der Wirkungsgeschwindigkeit ist festzuhalten, dass sich die Dacorene-Wirkung im typischen Fall phä-nomenologisch zwanglos in 3 Phasen abgrenzen lässt: die Verkleinerung der Amplitude im systolischen Bereich zu Beginn, die später einsetzende Bradykardie und die anschliessende



Je dreimaliges Auswaschen nach 12 und nach 20 Min. ohne Erfolg.



Regelmässige, aber langsame Schlagfolge bleibt nach dem Auswaschen bestehen. Adrenalineffekt: Frequenz 22 p.Min., Amplitude vergrössert.

Erhöhung der Amplitude über das ursprüngliche Ausmass hinaus. Die Zeit, die bis zum rapiden Abfall der Amplitude verstreicht, ist so kurz, dass sie gar nicht bestimmt werden kann. Im gleichen Moment, in dem die Lösung in die Herzkammer eintritt, setzt schon die Wirkung ein. Bis zum Eintritt der Bradykardie verstreichen durchschnittlich $\frac{1}{2}$ bis 3 Minuten (die Angaben verstehen sich immer für die Konzentration von 1:50 000). Für die 3. Phase lassen sich keine zeitlichen Angaben machen, sie variiert von Versuch zu Versuch.

Diese Beobachtungen berechtigen zur Annahme, dass selbst die kürzeste Einwirkungszeit (die technisch gar nicht messbar ist) genügt, um einen gewissen Effekt am Froschherzen zu erzielen. Ich ging nun dazu über, die minimale Einwirkungsdauer zu bestimmen, die notwendig ist, um den als charakteristisch beschriebenen Dacorène-Effekt in Erscheinung treten zu lassen. 1 cc Dacorène-Lösung 1:50 000 wurde jeweils während 10 Sekun-

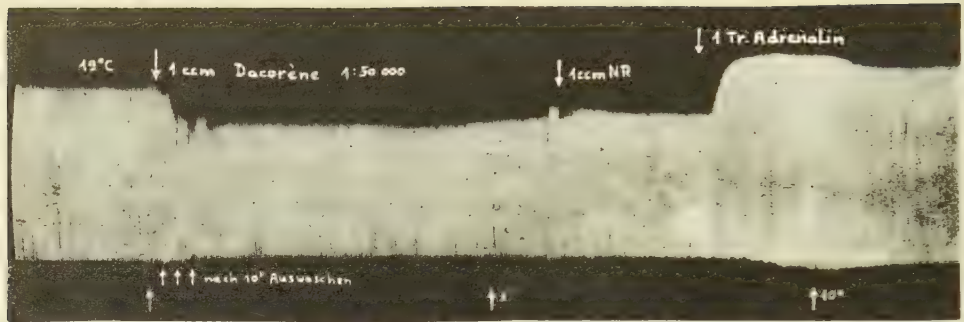


Abb. 4. Auswaschversuch. Frequenz 40 p.Min., Amplitude 36 mm. 1 cc Dacorene 1:50 000 wird nach 10 Sek. entfernt und dreimal mit 1 cc N.R. ausgewaschen. Frequenz 40, Amplitude 28 mm. Nach Adrenalin Freq.: 40, Ampl. 41 mm.

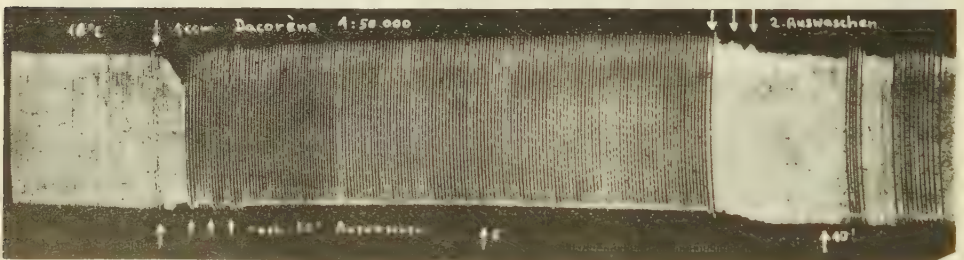


Abb. 5. Auswaschversuch. Freq.: 41 p.Min., Ampl. 32 mm. Dacorene nach 30 Sek. entfernt. Freq. 20, Ampl. 35. Nach einem zweiten Auswaschen Freq. 41, Ampl. 34 mm.

den bis 1 Minute mit dem Herzen in Berührung gelassen, dann dreimal ausgewaschen und das Herz in N.R. weiter beobachtet. Dabei zeigte sich folgendes: nach einer Einwirkungsdauer von 10 Sekunden resultierte nur eine den systolischen Bereich betreffende Verkleinerung der Amplitude, entsprechend der ersten Phase der Dacorene-Wirkung. Die Frequenz blieb unverändert (s.Abb.4). Durch Adrenalinzugabe liess sich die Amplitude wieder bis über das ursprüngliche Ausmass vergrössern.

Eine Einwirkungsdauer von 20 Sekunden hatte teils nur eine Verkleinerung der Amplitude, teils auch bereits schon eine bleibende Herabsetzung der Frequenz zur Folge.

Wirkt das Dacorene während 30 Sekunden auf das Froschherz ein, so wird in den meisten Versuchen bereits die als charakteristisch bezeichnete Kurve erhalten (s.Abb.5). Aller-

dings war in diesem Fall die Bradykardie durch ein nochmaliges, sorgfältiges Auswaschen bis zu einem gewissen Grad rückgängig zu machen. Sehr oft resultieren nach so kurzer Einwirkungsdauer die verschiedenartigsten Rhythmusstörungen anstelle der erwarteten Bradykardie. Möglicherweise handelt es sich dabei um Herzen, die nach längerer Einwirkungsdauer vielleicht doch noch eine "typische Kurve" ergeben hätten? Wäscht man das Dacorène nach 40, 50 oder 60 Sekunden aus, so sind in der Mehrzahl bereits Kurven zu registrieren, die den Dacorène-Effekt an Frequenz und Amplitude aufweisen. Nach wie langer Zeit die pro Froschherz maximale Menge des angebotenen Dacorène's endgültig fixiert bleibt, liess sich nicht genau bestimmen, da sich im Verhalten der einzelnen Herzen grosse Unterschiede zeigten.

2. Vergiftungsbild und Kumulationsversuche.

Wenn man die Bradykardie, die sich bei einer Konzentration von 1:50 000 einstellt, als normale Dacorène-Wirkung betrachtet, so muss man bei einer Konzentration von 1:25 000 von einer eigentlichen Giftwirkung sprechen. Abb.6 zeigt die Wirkung einer Dacorène-Lösung 1:25 000 an einem kräftig und frequent schlagenden Herzen. Kurz nachdem die Lösung in die Kanüle gegeben wurde, kommt es zu einer äusserst heftigen Verkürzung der Amplitude und nach 15 Sekunden tritt ein diastolischer Stillstand ein, der nur noch einmal durch eine vereinzelte Ventrikelkontraktion unterbrochen wird. In diesem Versuch schlugen die Vorhöfe bei Kammerstillstand noch schwach weiter, was durch die feinen Tacken im betreffenden Kurvenabschnitt zum Ausdruck kommt. Dieser diastolische Kammerstillstand lässt sich durch sorgfältiges Auswaschen mit N.R.-Lösung wieder beseitigen, es resultiert jedoch eine hochgradige Bradykardie. Adrenalinzugabe hebt auch diese für kürzere Zeit wieder auf und zugleich wird die Amplitude über die Ausgangslage erhöht. Nach einem erneuten dreimaligen Auswaschen schlägt das Herz unter allmählicher Herabsetzung der Frequenz weiter. Auffällig ist, dass sich das Herz trotz diastolischem Stillstand durch Auswaschen und Adrenalinzugabe wieder so weitgehend erholen kann. Belässt man hingegen die Dacorène-Lösung beim Stillstand weiter in der Kanüle, so kommt das Herz spontan nicht mehr zum Schlagen.

Abb.7 gibt ein Bild von einem völligen diastolischen Stillstand von Kammer und Vorhöfen nach Dacorène 1:25 000. Nach geringer verkleinerung der Amplitude steht das Herz unvermittelt in Diastole still. Die Vorhöfe waren weit gebläht und das Herz begann zu tropfen, während es zu Beginn des Versuches absolut dicht hielt. Durch Auswaschen allein liess sich dieser Stillstand nicht mehr beheben, erst nach Adrenalinzugabe setzte erneut eine in Frequenz und Amplitude beinahe der ursprünglichen Aktion entsprechende Schlagfolge ein. Das Abtropfen der Nährlösung dauerte hingegen weiter an. Nach

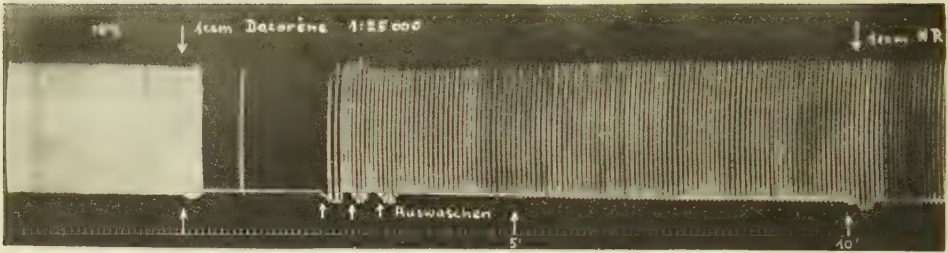


Abb. 6. Vergiftungsbild. Vollständiger Kammerstillstand nach Dacorène 1:25 000.

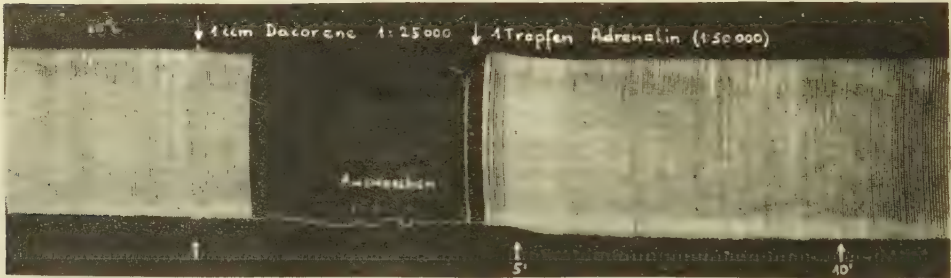


Abb. 7. Vergiftungsbild. Vollständiger Stillstand von Kammer und Vorhöfen. Auswaschen ohne Erfolg.

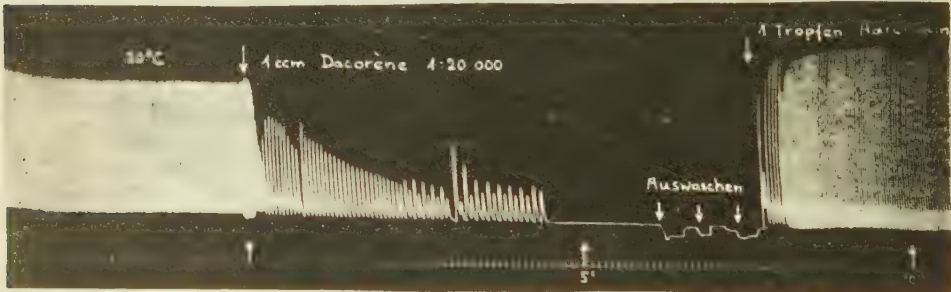
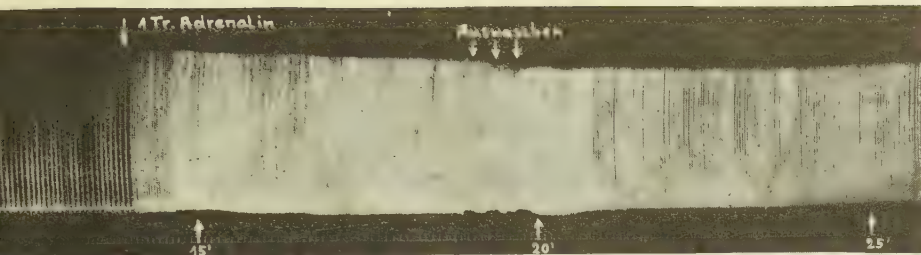


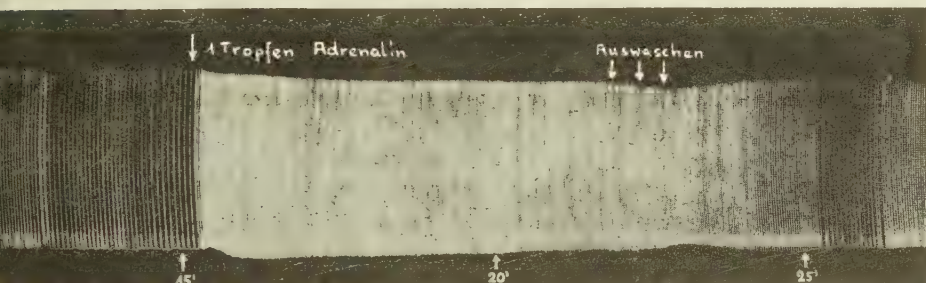
Abb. 8. Vergiftungsbild. Vollständiger diastolischer Stillstand

8 Minuten stellt sich noch unter Adrenalin eine hochgradige Bradykardie ein und das Herz scheint einem weiteren Stillstand entgegenzugehen. Mit einem zweiten Tropfen Adrenalin gelingt es noch einmal, die Aktion anzukurbeln, das Herz bleibt jedoch geschädigt.

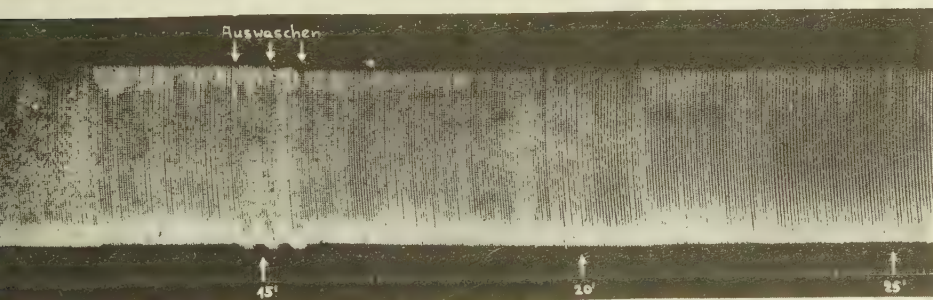
Alle Herzen konnten nach Vergiftung mit Dacorène 1:10-25 000 durch Entfernen der Giftlösung, Auswaschen und Adrenalinzu-



Starke Bradykardie nach dem Auswaschen (13 p.Min.) und Frequenz-
erhöhung nach Adrenalin.



Wiedereinsetzen der Herztätigkeit nach Adrenalin.



erst nach $4\frac{1}{2}$ Min. Erhöhung der Amplitude bei leicht herabge-
setzter Frequenz nach Auswaschen und Adrenalin.

gab wieder zum Schlagen gebracht werden. Erwartungsgemäss
erwies sich die Resistenz der einzelnen Herzen gegen die to-
xischen Dosen als sehr unterschiedlich. Bis zum völligen
Stillstand können mehrere Minuten verstreichen, es kann ihm
eine Serie verlangsamer und verkürzter Schläge vorangehen.

Abb.8 zeigt beispielsweise das Verhalten eines Herzens bei
der Konzentration von 1:20 000. Erst nach mehrminütiger Ein-

wirkung der Giftlösung kommt es zum völligen Stillstand von Kammer und Vorhöfen. Auswaschen und gleichzeitige Adrenalinzugabe führte auch in diesem Fall wieder zu einer ausgiebigen und regelmässigen Herztätigkeit. Die Menge Dacorène, die selbst bei so starker Konzentration fixiert wird, genügt also nicht, um einen irreversiblen Stillstand herbeizuführen.

In weiteren Experimenten untersuchte ich nun, ob sich eine kumulativwirkung nachweisen lasse. Zu diesem Zwecke wurde folgende Versuchsanordnung getroffen: ich liess Dacorènelösungen in hoher Verdünnung (1:800 000 und 1:1 000 000) auf normal schlagende Herzen einwirken, entfernte die Lösung nach 10 Minuten durch gründliches Auswaschen, liess das Herz einige Minuten an Normalringerlösung laufen und gab von neuem 1 cc Lösung derselben Verdünnung in die Kanüle. Dieses Vorgehen wurde während einer Stunde 5 mal wiederholt. Das Ergebnis sei an Hand von Abb.9 beschrieben: Die Dacorène-Lösung verursacht eine geringe Verkleinerung der Amplitude und eine Rhythmusstörung in Form einer unregelmässigen Periodenbildung, welche noch vor dem Auswaschen wieder spontan verschwindet. Nach dem Auswaschen bleibt eine Rhythmusstörung geringeren Grades zurück. Eine zweite Gabe von Dacorène 1:800 000 bewirkt nach anfänglicher, kurzdauernder Frequenzerhöhung eine ausgeprägte Bradykardie, die auch nach dem zweiten Auswaschen eine zeitlang andauert. Ein nochmaliges Auswaschen bringt eine Frequenzerhöhung, wobei allerdings die Amplitude stark abnimmt. Die dritte Dosis Dacorène 1:800 000 ruft augenblicklich die schon vorher aufgetretene Bradykardie wieder hervor und das Herz steht nach 8 Minuten bereits in Diastole still. Nach dem Auswaschen setzt eine sehr unregelmässige Herztätigkeit ein und bei der vierten Dosis Dacorène steht das Herz schon nach $1\frac{1}{2}$ Minuten still. Nach der fünften Dosis tritt der diastolische Stillstand augenblicklich ein, ist jedoch ebenfalls durch blosses Auswaschen wieder zu beseitigen. Der letzte Kurvenabschnitt in diesem Versuch zeigt das Bild einer charakteristischen Dacorène-Vergiftung des isolierten Froschherzens (Vergl. S.22).

Durch intermittierende Gaben einer schwachen Dacorène-Lösung scheint sich also eine kumulativwirkung nachweisen zu lassen. Bei kritischer Betrachtung ist das Ergebnis allerdings nicht eindeutig, denn das Herz steht schon nach der dritten Dosis zum ersten Mal still. In einem cc Dacorène 1:800 000 sind 0,00125 mg Substanz gelöst. Selbst wenn das Herz theoretisch die ganze, in den 3 cc angebotene Menge von zusammen 0,00375 mg fixiert hätte, genügte das nicht, um einen Stillstand zu erzeugen. Dazu braucht es eine Konzentration von 1:20 000 ($=0,05$ mg absolut) bis 1:30 000 ($=0,033$ mg), also rund 10 mal mehr Substanz. Aus welchem Grunde es möglich ist, mit so schwachen Dosen bei intermittierender Applikation eine so starke Wirkung hervorzurufen, ist schwer zu erklären. Es wäre möglich, dass das Herz nach einer Dacorène-Dosis in gewissem Sinn "sensibilisiert" würde und daher auf eine weitere Dosis viel stärker reagiert? Dass aber tatsächlich Dacorène im Herzen fixiert wird, bewiesen die im folgenden Abschnitt beschriebenen Passagerversuche.

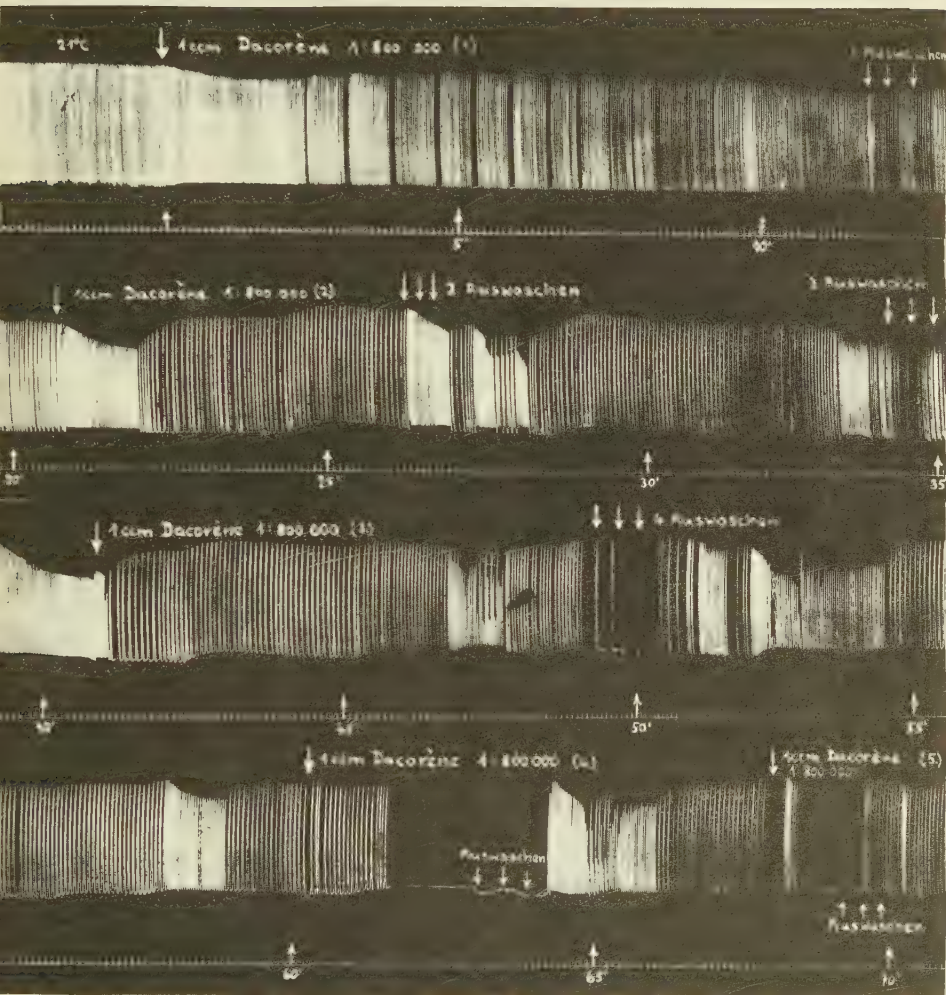


Abb. 9. Kumulationsversuch. Nach der ersten Dosis Dacorène 1:800 000 Rhythmusstörungen. Nach der zweiten Dosis ausgeprägte Bradykardie. Nach der dritten Dosis diastolischer Stillstand innert 8 Min. Nach der vierten Dosis Stillstand innert 1½ Min.

3. Passageversuche.

In den folgenden Untersuchungen versuchte ich zu bestimmen, wieviel Dacorène durch ein einzelnes isoliertes Froschherz fixiert wird. Ich verwendete dazu die Passagemethode, die Straub 1910 einführt und die später verschiedentlich zur quantitativen Bestimmung der Fixation von Digitaliskörpern am biologischen Substrat verwendet wurde. (Grünwald 1912, v. Weizsäcker 1913, v. Issekutz 1915, Lenz 1926, Fischer 1928) (39). Allerdings war es nicht möglich, wie bei den Digitalisstoffen die Zeit bis zum Eintritt des Herzstillstandes als Kriterium heranzuziehen. Es liess sich in dieser Beziehung bei Dacorène keine einigermaßen begrenzte Gesetzmässigkeit feststellen.

Ich ging so vor, dass ich vorerst an Hand einer grösseren Versuchsserie abzugrenzen versuchte, in welcher Konzentration Dacorène gerade nicht mehr einen diastolischen Stillstand hervorruft. Dabei ergab sich folgendes: bei der Konzentration 1:20 000 standen alle Herzen nach kurzer Zeit still bei 1:25 000 standen die meisten still, einige schlugen in extremer Bradykardie weiter und bei 1:30 000 gab es nur noch in einem einzigen Versuch einen diastolischen Stillstand. In der Konzentration von 1:40 000 konnte ich nie einen Stillstand beobachten. Meinen Berechnungen legte ich daher die Annahme zu Grunde, dass 1:30 000 die Grenzkonzentration sei, bei der es gerade nicht mehr zum Stillstand kommt. Eine weitere Schwierigkeit ergab sich aus der Tatsache, dass sehr viele Herzen beim diastolischen Stillstand zu tropfen beginnen. Das kann so rasch geschehen, dass man direkt von einem "Auslaufen" sprechen kann.

Nach etlichen misslungenen Versuchen gelang es, 4 Serien zu erhalten, in denen kein Herz getropft hat, sodass die Passagen mit minimalem Flüssigkeitsverlust durchgeführt werden konnten. Die kleine Substanzmenge wanderte jedesmal zur nächsten Kanüle, wenn am betreffenden Herzen ein vollständiger Kammerstillstand eingetreten war (Abb. 10). Kam es dann nach einer bestimmten Anzahl Passagen nicht mehr zum Stillstand (=Konzentration über 1:30 000), so wechselte ich den Kanüleninhalt nach 10 Minuten, da nach dieser Zeit erfahrungsgemäss keine Aenderung in der Wirkungsweise mehr zu erwarten war und ich annehmen durfte, dass auch kein weiteres Dacorène mehr fixiert wird.

Nach 3 - 5 Passagen kam es jeweils nicht mehr zum Stillstand, woraus auf eine Wirkungsabnahme und damit auf eine Konzentrationsverminderung geschlossen werden konnte, aus welcher der pro Herz erfolgte Dacorèneverbrauch berechnet wurde. Alle Passageversuche begann ich mit 1,2 cc Dacorènelösung 1:20 000 einer Konzentration, die sich bei den Vorversuchen als toxisch erwiesen hat und in allen Fällen zum diastolischen Stillstand führte. Nach 5 - 6 Passagen konnte ich auf diese Art in den gelungenen Serien noch ziemlich genau 1 cc Kanüleninhalt wieder in die Spritze aufziehen. Die Resultate sind in Tabelle 3 zusammengestellt. (S. 29).

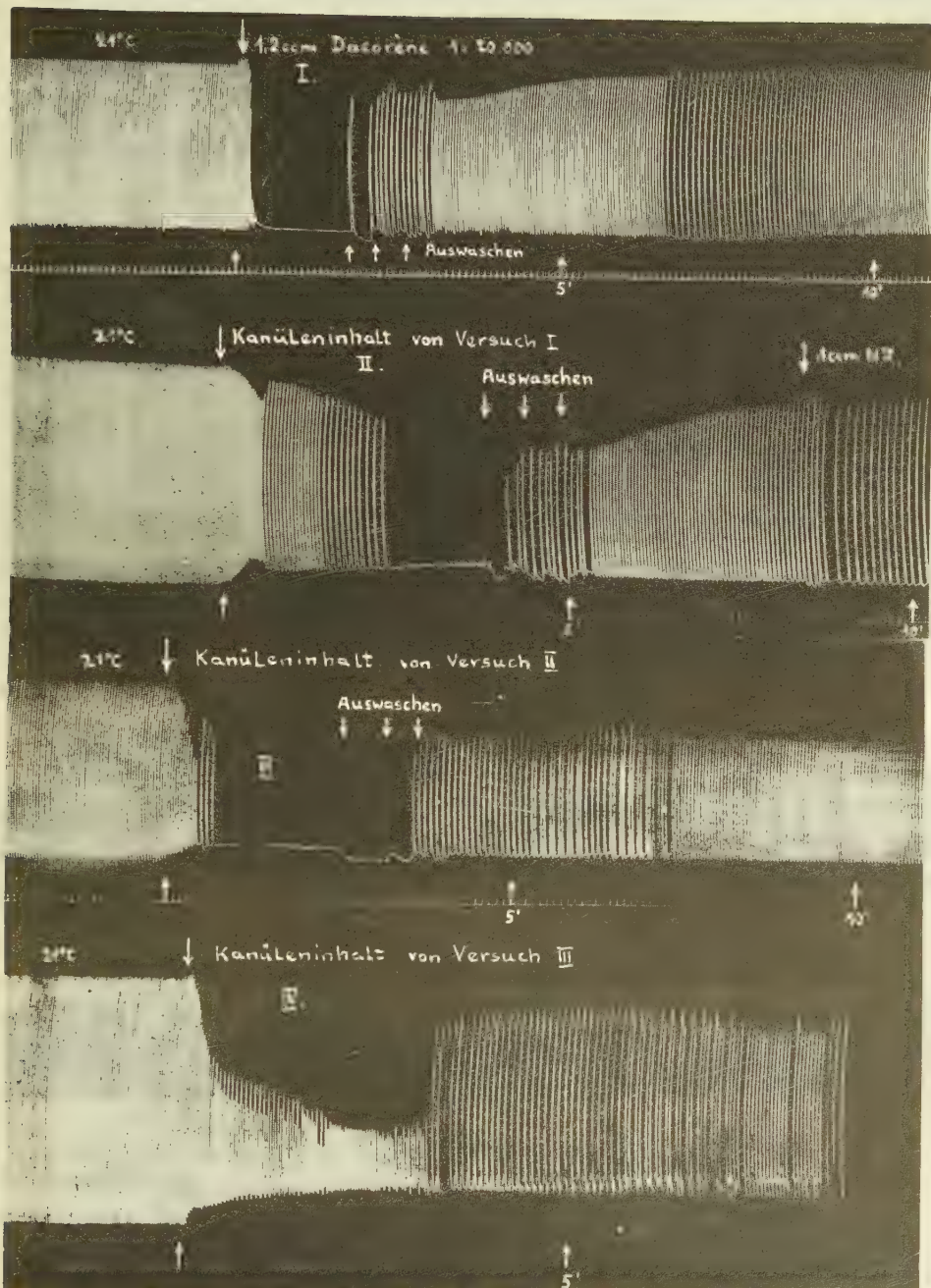


Abb. 10. Passageversuch. s.S.28.

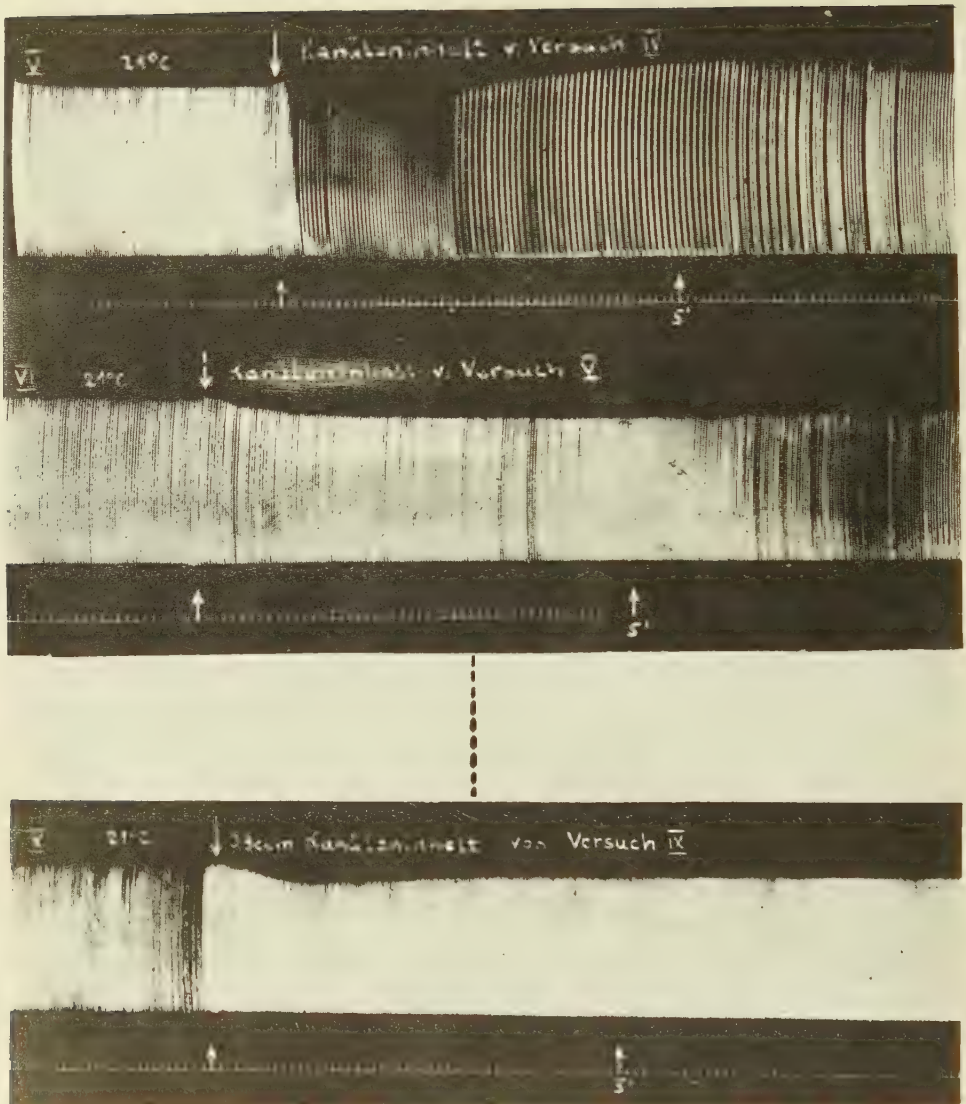


Abb. 10. Passageversuche. 1,2 cc Dacorène 1:20 000. T. 21°C.
I. Herz steht nach 18 Sek. still. Beim II. Herz Stillstand nach 2'15", beim III. Herz nach 53", beim IV. Herz nach 8'42". Das V. Herz zeigt keinen diastolischen Stillstand mehr, obwohl die Dacorène-Wirkung anfänglich noch sehr stark war. Nach 15 Min. wird der Kanüleninhalt auf das VI. Herz übertragen, das noch eine leichte Verkürzung der Amplitude, Frequenzverminderung und geringfügige Rhythmusstörung aufweist. Noch schwächere Wirkung bei Herz VII, VIII und IX (nicht abgebildet). Herz X: Anfangsfrequenz 48 p.Min. 20 Min. nach der Uebertragung des Kanüleninhalts: 41 pro Min.

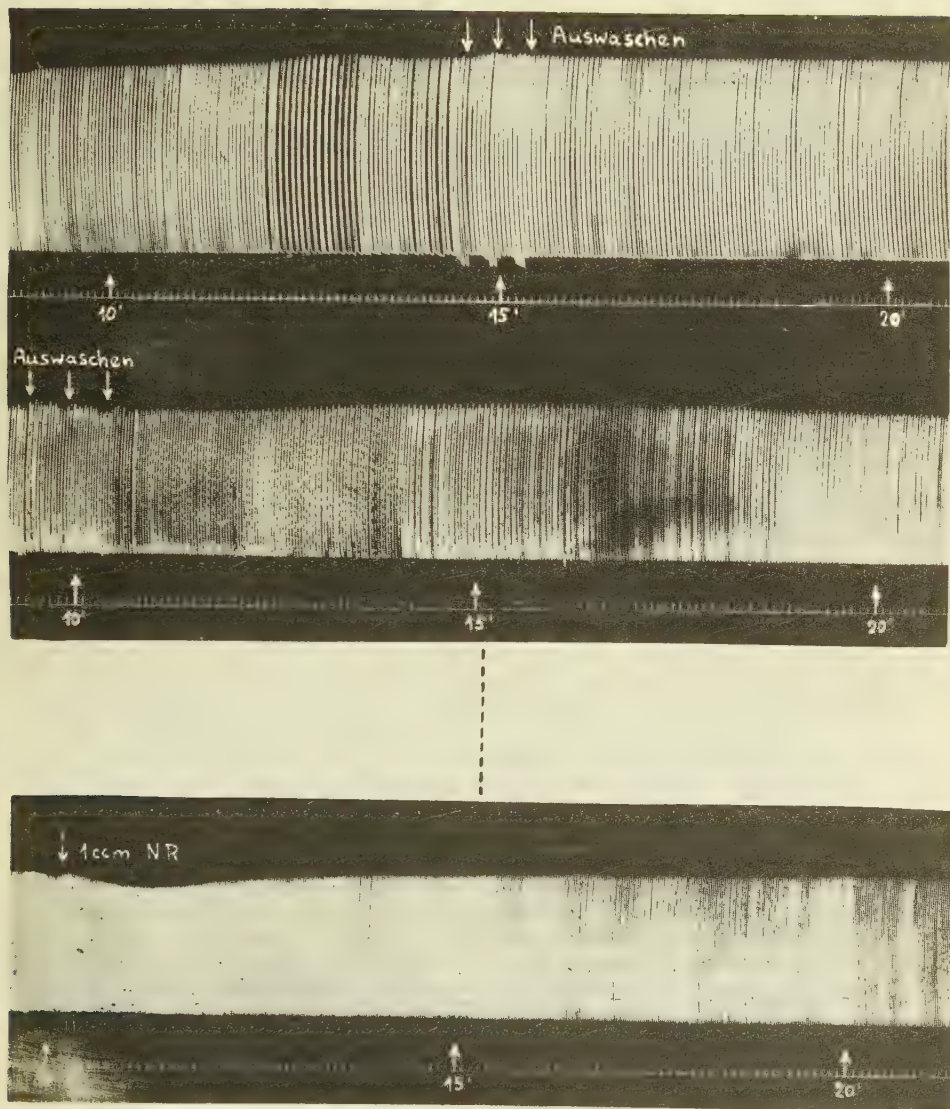


Tabelle 3:

Serie Nr.	Tempe- ratur in °C	Ventrikelstillstand nach Minuten					
		I. Herz	II.	III.	IV.	V.	VI. Herz
1	21	1'23"	8'36"	8'29"	---	---	---
2	19	0'42"	0'51"	0'33"	2'27"	15'04"	---
3	19	0'56"	1'19"	4'12"	6'46"	---	---
4	21	0'18"	2'15"	0'53"	8'42"	---	---

(4. Serie siehe Abb. 10)

In Tabelle 3 ist die Zeit aufgeführt, die verstreicht vom Moment der Uebtragung der Kanülenflüssigkeit bis zum diastolischen Kammerstillstand. Sie konnte jedoch zur Berechnung des Konzentrationsabfalls nicht verwendet werden, da sie nicht progressiv, sondern ganz unregelmässig mit der Zahl der Passagen zunimmt.

1,2 cc Dacorène-Lösung 1:20 000 enthalten 0,06 mg und 1 cc einer Lösung 1:30 000 würden 0,033 mg Dacorène-Substanz enthalten. Somit wären in jeder Passageserie bis zum Abfall der Konzentration auf 1:30 000 (kein Stillstand mehr) 0,027 mg Substanz aufgebraucht worden. Tabelle 4 gibt die in den 4 Passageserien pro Herz durchschnittlich fixierte Menge Dacorène wieder:

Tabelle 4 :

1.Serie	0,027 mg	: 3 = 0,0090 mg Dacorène
2.Serie	0,027	: 5 = 0,0054
3.Serie	0,027	: 4 = 0,0067
4.Serie	0,027	: 4 = 0,0067

0,0278 mg : 4 = 0,0069 mg

Der Mittelwert des pro Straubherz fixierten Dacorène's beträgt nach obiger Berechnung 0,0069 mg. Selbstverständlich ist bei diesem Resultat nur die Grössenordnung wesentlich, da genaue Werte durch Versuche am biologischen Substrat infolge der immer vorhandenen physiologischen Streubreite gar nicht aufzustellen sind. Zu beachten ist ferner, dass bei diesen Aufbrauchsversuchen von einer sehr starken Konzentration ausgegangen werden musste. Straub (40) fand dass die in Passageversuchen berechnete Menge Strophantin (0,0002 mg pro Herz) nur aufgenommen wird, wenn sie in einer 10fach stärkeren Konzentration angeboten wird.

Zufälligerweise gelang es mir einmal, bei einem Passageversuch den Kanüleninhalt (bei einem Verlust von 0,4 cc) 11 mal nacheinander von einem Herzen auf das andere zu übertragen. Dabei war am 10. Herz (s. Abb. 10) eine deutliche sichtbare, am 11. Herz eine noch messbare Dacorène-Wirkung festzustellen. Wären jedesmal 0,0069 mg fixiert worden, so wäre nach rund 8 Passagen die gesamte angebotene Substanzmenge aufgebraucht gewesen. Dass für die Fixation eine Abhängigkeit von der Konzentration besteht, ergibt sich auch daraus, dass die für das Einzelherz berechnete Aufbrauchmenge von 0,0069 mg (entspricht ungefähr 1 cc einer Lösung 1:150 000) niemals genügen würde, um einen diastolischen Stillstand herbeizuführen.

Vergleichsweise mögen noch 4 Angaben über die pro Herz fixierten Mengen von herzaktiven Glykosiden folgen:

Strophantin	0,0002	mg	(Straub)
Digitoxin	0,0033-0,0037		(Lenz)
Digitoxin	0,0016-0,0037		(Fischer)
Gitalin	0,005		(v. Weizsäcker)

4. Dacorène und Atropin.

Da das Dacorène (21) wie das Atropin (22) die Refraktärperiode des Froschherzens verlängert und sich beide gegenüber Acetylcholin antagonistisch verhalten, prüfte ich die Frage, ob sich zwischen diesen beiden Substanzen eventuell ein Synergismus nachweisen lasse. Die Verdünnungen von Dacorène stellte ich aus der für alle Versuche benutzten Stammlösung her und diejenige von Atropin aus einer Lösung von 20 mg Atrop.sulf. in 20 cc Aqua dest. (=1:1000). Die Versuchsanordnung war die folgende:

zuerst ersetzte ich die Ringerlösung in der Kanüle durch 1 cc Atropin 1:100 000 in N.R. und liess dieses während $\frac{1}{2}$ Stunde bei arretiertem Kymographion auf das isolierte Froschherz einwirken. Dann wurde die Atropinlösung zweimal ausgewaschen, die Herzaktion während 5 Minuten wieder bei N.R. registriert und darauf 1 cc Dacorène 1:50 000 in die Kanüle gegeben. Alle auf diese Weise durchgeführten Versuche (10 an der Zahl) ergaben übereinstimmende Resultate. Unter dem Atropin verminderte sich die Frequenz durchschnittlich um 2-4 Schläge pro Minute und blieb dann so auch nach dem Auswaschen. Die Amplitude hatte jeweils nach ganz geringem Abfall zu Beginn der Atropinwirkung am Ende der halben Stunde wieder das ursprüngliche Ausmass. Liess ich nun auf die so vorbehandelten Herzen 1 cc Dacorène 1:50 000 einwirken, dann konnte ich nur die für diese Konzentration charakteristische Wirkung (auf S.14 beschrieben) feststellen. Eine verstärkte Wirkung war nie zu beobachten.

In weiteren Experimenten prüfte ich bei gleicher Versuchsanordnung die Wirkung von Dacorène in Grenzdosen nach Vorbehandlung des Herzens mit Atropin 1:100 000. Auch in diesem Bereich wirkte das Dacorène trotz Atropin in üblicher Weise. Schlag beispielsweise ein Herz ursprünglich mit einer Frequenz von 42 pro Min., so war diese nach einer halbstündigen Einwirkung von Atropin 38-39 und nach 1 cc Dacorène 1:800 000 34-35 pro Min. Die Amplitude bleibt während dem ganzen Versuch gleich oder wird um 1-2 mm kleiner. Es lässt sich also zwischen diesen beiden Substanzen am Froschherzen keinen Synergismus nachweisen. Da sie in analoger Weise wirken, kann man diese Stoffe höchstens in Bezug auf ihre Wirkungsintensität miteinander vergleichen. 1cc Dacorène 1:800 000 ruft am Froschherz die gleichen Erscheinungen hervor wie 1 cc Atropin 1:100 000.

5. DHE 45 und Dacorène.

Versuche betreffs Synergismus dieser beiden Substanzen ergaben hingegen ein positives Resultat. Ich verwendete dazu eine Verdünnung von Dihydroergotamin Sandoz in N.R. im Verhältnis 1:300 000. Abb.11 zeigt die Wirkung an einem Herz mit der Frequenz 50 pro Min. 1cc DHE 1:300 000 verursacht keine Änderung der Herzaktion, weder in Bezug auf Frequenz

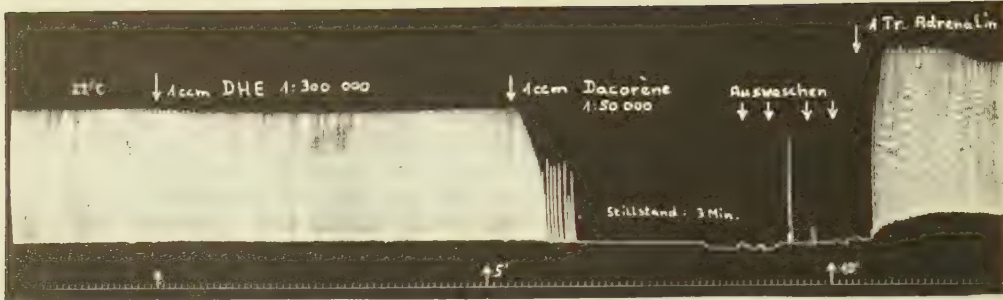


Abb. 11. Wirkung von Dihydroergotamin und Dacorène.
Venig Effekt durch DHE 1:300 000 und doch ist nachher

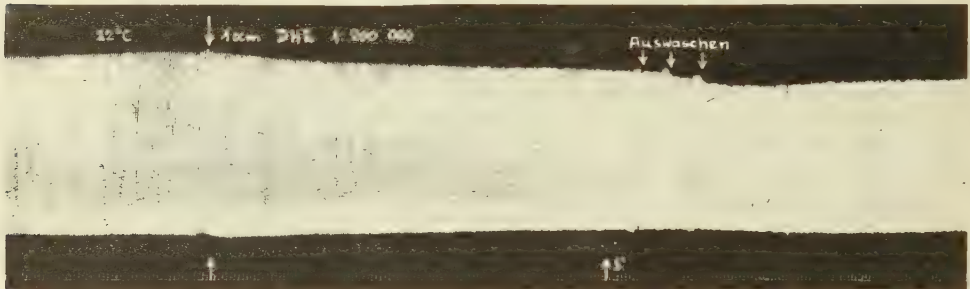
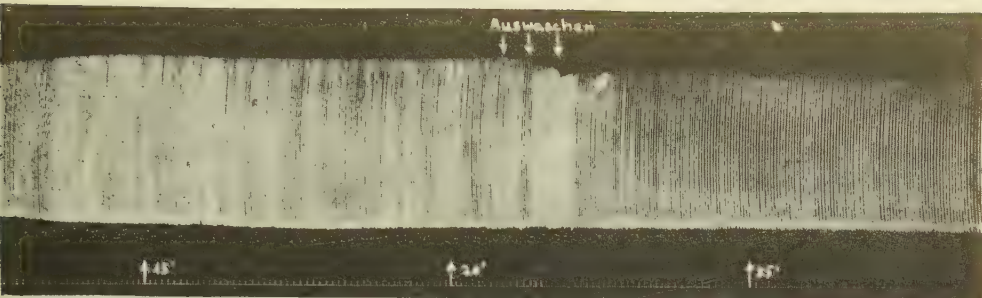
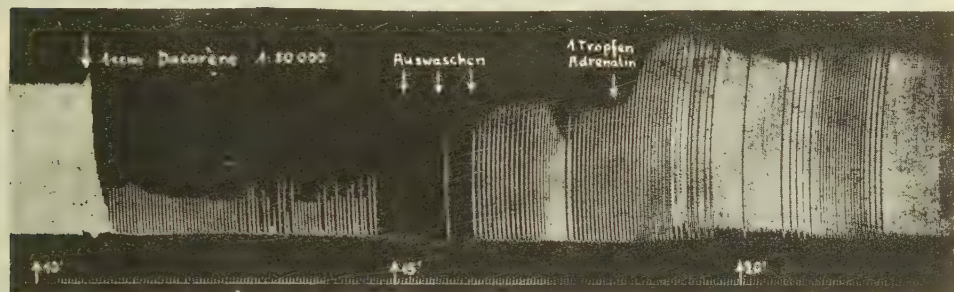


Abb. 12. Wirkung von DHE und Dacorène. Verkleinerung der Amplitude
nach DHE 1:200 000. Langsame Restitution nach dem Auswaschen.

noch Amplitudengrösse. Wird das DHE durch einen cc Dacorène 1:50 000 ersetzt, so steht das Herz bei dieser Konzentration, wo sonst nie ein Stillstand zu beobachten war, nach 54 Sekunden Einwirkungsdauer in Diastole still. Nach dreiminütigem Stillstand wurde viermal sorgfältig mit N.R. ausgewaschen. Es gelang aber nicht, die Herzaktion dadurch wieder zu beleben. Erst nach Zugabe von 1 Tropfen Adrenalin (1:100 000) begann das Herz mit einer Frequenz von 32 pro Min. und einer Amplitudenlänge von 33 mm (urspr. 27 mm) erneut zu schlagen. Es wurden 15 derartige Versuche durchgeführt, wobei es 12 Mal zum diastolischen Stillstand kam und in 3 Versuchen nur eine Verstärkung der Dacorènewirkung festzustellen war. Nach einer Modifikation der Versuchsanordnung erhielt ich analoge Resultate. Ich liess zuerst das DHE während 5-6 Minuten auf das Herz einwirken, entfernte es wieder durch gründliches Auswaschen und liess das Herz rund 5 Minuten lang am Normalringer laufen. Brachte ich jetzt 1 cc Dacorène 1:50 000 in die Kanüle, so kam es genau gleich zum Stillstand wie in den vorigen Versuchen, in denen ich das DHE gerade durch Dacorène ersetzte (Abb.12).



die Wirkung von Dacorène 1:50 000 sehr heftig. Stillstand nach 54 Sek.



Dacorène verursacht nach 3'57" einen diastolischen Stillstand. Vorausgehend extreme Bradykardie mit stark verkürzten Amplituden.

Es hat den Anschein, dass das DHE die Erregbarkeitsverhältnisse in Froschherz, ohne die Herzaktion rein optisch wesentlich zu beeinflussen, derart verändert, dass das Herz auf Dacorène viel heftiger als normalerweise reagiert. So scheint also zwischen dem Dihydroergotamin und dem Dacorène tatsächlich ein Synergismus zu bestehen.

6. Dacorène und Convallatoxin.

In weiteren Untersuchungen prüfte ich die Frage, ob sich zwischen dem Dacorène und den herzaktiven Glykosiden Beziehungen nachweisen lassen. Für diese Versuche wurde Convallatoxin cryst. der Firma Hoffmann-La Roche verwendet. Die Versuchslösungen wurden jeweils aus einer Stammlösung von Convallatoxin cryst. 1:5000 (20 mg in 100 cc Aqua dest. mit 4% Alkohol) durch entsprechendes Verdünnen mit Ringerlösung frisch hergestellt. Es wurden insgesamt 42 Versuche, in denen Daco-

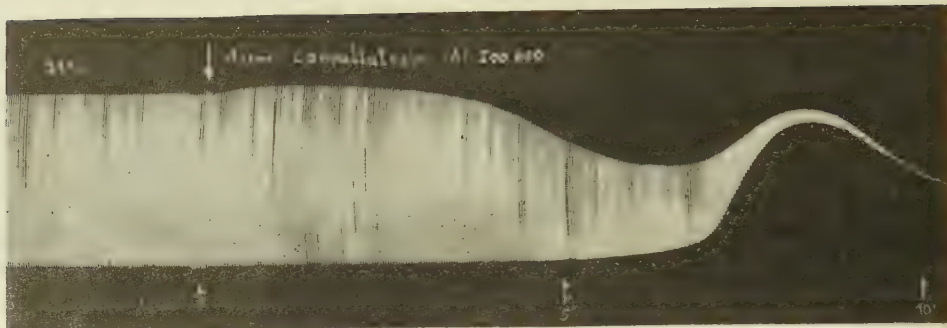


Abb. 13. Kontrollversuch. Convallatoxin 1:500 000. Systolischer

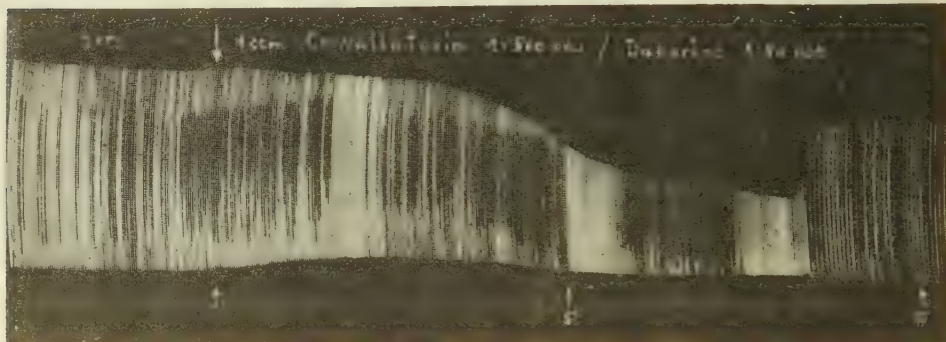
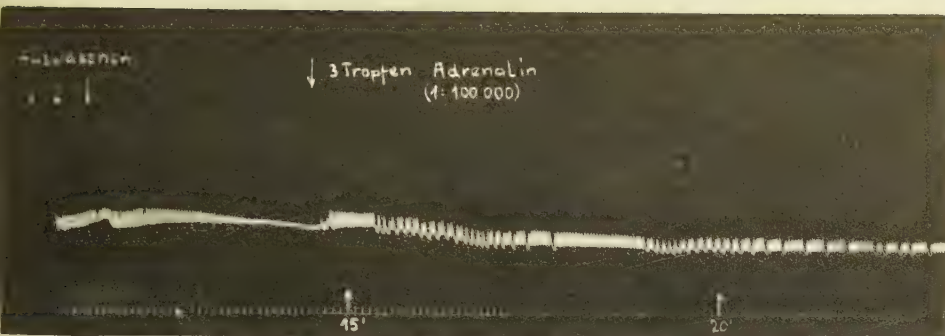
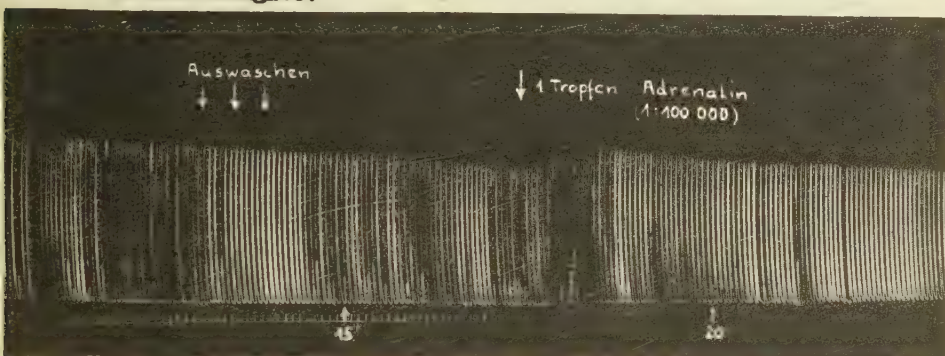


Abb. 14. Dacorène und Convallatoxin. Dacorènewirkung nach 8 1/2 Min.
Kein Stillstand.

rène und Convallatoxin auf das gleiche Herz einwirkten, unternommen. Die Wichtigsten werden im folgenden beschrieben. Um den Effekt bei gleichzeitiger Applikation beobachten zu können, verwendete ich ein Gemisch, in welchem Dacorène im Verhältnisse 1:50 000 und Convallatoxin 1:500 000 enthalten waren. Damit liess sich deutlich nachweisen, dass Dacorène imstande ist, dem Convallatoxineffekt entgegen zu wirken. Das Convallatoxin bringt in dieser Konzentration jedes isolierte Froschherz im Verlauf von durchschnittlich 10 Minuten zum systolischen oder halbystolischen Stillstand. (Vergl. Abb. 13). Wird die gleiche Convallatoxinmenge mit Dacorène zusammen in die Kanüle gegeben, so kommt es entweder überhaupt nicht zum Stillstand oder die Zeit bis zum Stillstand wird mindestens verdoppelt. Abb. 14 zeigt nach 10 Min. noch deutlich die Dacorènewirkung, in einem Zeitpunkt also, wo das Herz mit Convallatoxin allein erfahrungsgemäss bereits zu schlagen aufgehört hätte. Durch Auswaschen und Adrenalinzugabe können dann allerdings Frequenz und Amplitude nicht mehr wesentlich beeinflusst



Stillstand nach 10 Min. Minimaler Effekt durch Auswaschen und 3 Tr. Adrenalinzugabe.



Langsame Abnahme der Amplitude. Auswaschen ohne Erfolg. Geringer, rasch abklingender Adrenalineffekt.

werden. Wie es nicht anders zu erwarten ist, wird das Herz durch die Einwirkung zweier so wirksamer Substanzen, die ja beide fixiert werden, zu stark in Mitleidenschaft gezogen. Um die Herzen weniger zu schädigen, stellte ich dann eine Mischung zusammen, in welcher Convallatoxin in der Konzentration von 1:1 000 000, Dacorène 1:100 000 enthalten war und liess 1 cc derselben nur während 10 Minuten auf das Herz einwirken.

Ich nahm an, auf diese Weise lasse sich ein "therapeutischer" Effekt von beiden Stoffen feststellen und die Herzen könnten nachher durch Auswaschen und Adrenalinzugabe nötigenfalls besser stimuliert werden. Die Ergebnisse seien kurz zusammengefasst: die Wirkung des Convallatoxins zeigte sich regelmässig durch ein deutliches Ansteigen der Fusspunkte und diejenige von Dacorène durch die charakteristische Frequenzverminderung. In einigen Versuchen nahm die ursprüngliche Hub-

höhe unter der Einwirkung des Gemisches anfänglich zu, was man sowohl dem einen wie dem andern Stoff zuschreiben könnte. Wurde das Gemisch nach 10 Minuten entfernt und dreimal ausgewaschen, so erhöhte sich die Schlagfrequenz in den meisten Fällen wieder, die Hubhöhe aber nahm im Verlauf weiterer 10 Minuten oft bis zur Hälfte der ursprünglichen Länge progredient ab und die Fusspunkte stiegen noch weiter an. Das im Froschherzen fixierte Convallatoxin übt demnach eine viel nachhaltigere Wirkung aus als das fixierte Dacorène. Interessanterweise hatte das Adrenalin nun in diesen Versuchen eine paradoxe Wirkung. Statt der sonst beobachteten Frequenzsteigerung trat nach Zugabe von einem Tropfen Adrenalin eine Bradykardie in Erscheinung, die nach erneutem Auswaschen wieder verschwand. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde schlug ein solches Herz mit leicht verminderter Frequenz und mit stark verkürzter Amplitude. Wurde das Gemisch während der ganzen Versuchsdauer in der Kanüle belassen, so kam es bei herabgesetzter Frequenz trotz der Anwesenheit von Dacorène zu einer zunehmenden Verkürzung der Amplitude. Auf diese Weise liess sich also die Gegenwirkung von Dacorène gegenüber Convallatoxin nicht nachweisen.

Ferner liess ich die Wirkung von Convallatoxin 1:500 000 nach 10minütiger Vorbehandlung des Herzens mit Dacorène 1:50 000 aufzeichnen. In einigen Versuchen führte das Convallatoxin in der für diese Konzentration üblichen Durchschnittszeit zum Ventrikelstillstand, der dann nicht mehr zu beeinflussen war. Teilweise hingegen konnte das Herz durch Auswaschen mit N.R. im Moment des Stillstandes wieder anhaltend zum Schlagen gebracht werden, wobei die Amplitude noch einen Drittel ihrer ursprünglichen Länge aufwies und die Frequenz ebenfalls reduziert war.

Dass das Dacorène, mit Convallatoxin zusammen verabreicht, imstande ist, am isolierten Froschherzen gegenüber Convallatoxin in toxischen Dosen eine Gegenwirkung auszuüben, liess sich also eindeutig nachweisen. Allerdings war dabei eine Schädigung des Herzens nicht zu umgehen. Mit Convallatoxin in starker Verdünnung sind hingegen keine überzeugenden Resultate zu erzielen. Ebensowenig kann nach Vorbehandlung des Herzens mit Dacorène 1:50 000 der systolische Stillstand nach Convallatoxineinwirkung verhindert werden oder wenigstens die Stillstandszeit verlängert werden.

Zusammenfassung.

1. Es wird die Wirkung von Dacorène (Diaethylaminoäthoxy-2-diphenyl) am Straubherzen untersucht. Die typische Wirkungskurve, die bei Konzentrationen von 1:40 000 bis 1:100 000 registriert werden kann, lässt sich phaenomenologisch zwanglos in 3 Abschnitte unterteilen: starke Verkleinerung der Amplitude zu Beginn der Dacorènewirkung, abrupte Umstellung auf Bradykardie und anschliessend sukzessive

Vergrößerung der Amplitude über das ursprüngliche Ausmass hinaus. Die Herabsetzung der Frequenz beträgt durchschnittlich rund 50 % bei der Konzentration 1:50 000. In Ausnahmefällen können auch anstelle der regulären Bradykardie die verschiedenartigsten Rhythmusstörungen treten. Die Grenzkonzentration, welche am isolierten Froschherzen noch eine messbare Herabsetzung der Frequenz zur Folge hat, liegt zwischen 1:800 000 und 1:1 000 000.

2. Durch Auswaschversuche wird die minimale Zeit bestimmt, während der das Dacorène mit dem Herzen in Kontakt sein muss, damit es die typische Wirkung ausüben kann. Sie beträgt 30 Sekunden.
3. In Konzentrationen von 1:10 000 bis 1:25 000 wirkt das Dacorène am isolierten Herz toxisch, indem es einen diastolischen Kammerstillstand hervorruft und das Herz dabei stark zu tropfen beginnt. Durch Auswaschen und Adrenalinzugabe kann der Stillstand ausnahmslos wieder behoben werden, wobei oft auch das Tropfen sistiert wird.
4. Durch intermittierende Gaben einer Dacorène-Lösung derselben Konzentration kann eine Kumulativwirkung nachgewiesen werden. In diesem Fall ist die Wirkung jedoch stärker als diejenige, welche bei einmaliger Verabreichung einer Substanzmenge, die der Summe der Einzeldosen entspricht, festzustellen ist.
5. Es wird mittels der sogenannten Passagemethode nach Straub grössenordnungsmässig diejenige Menge Dacorène zu bestimmen versucht, welche durch ein einzelnes isoliertes Froschherz fixiert wird. Für die Berechnung der im Aufbrauchversuch pro Herz zurückgehaltenen Giftmenge wird die Grenzkonzentration für den diastolischen Ventrikelstillstand herangezogen. Diese ist bei 1:30 000. Die Differenz zwischen Anfangskonzentration und Endkonzentration = Grenzkonzentration erlaubt eine befriedigende Berechnung. Die pro Herz fixierte Substanzmenge beträgt 0,0069 mg.
6. Durch Versuche am isolierten Froschherzen konnte kein Synergismus zwischen Dacorène und Atropin nachgewiesen werden.
7. Wird das Herz während 5 Minuten mit Dihydroergotamin (DHE 45) vorbehandelt, so kommt es nach Ersatz des Kanüleninhaltes durch 1 cc Dacorène 1:50 000 zum diastolischen Kammerstillstand. Da bei dieser Konzentration nie ein Stillstand beobachtet wurde, scheint zwischen den beiden Stoffen ein Synergismus zu bestehen.
8. Dacorène 1:50 000 übt gegenüber Convallatoxin 1:500 000 eine Gegenwirkung aus, wenn diese beiden Substanzen zusammen in N.R. verabreicht werden. Dacorène kann in einem solchen Gemisch den durch Convallatoxin in durchschnittlich 10 Minuten bedingten systolischen Stillstand verhindern oder mindestens die Stillstandszeit verdoppeln.

Literaturverzeichnis.

1. Fourneau E., Journal de Pharm. et de Chimie 1910, Bd.7 (S.98)
2. Eichholz F., "Gravitol", ein neues Wehenmittel. Münchner med. Wochenzeitschrift 1928 (S.1283).
3. Barkan G., Erfahrungen bei der Untersuchung des Gravitol. Arch.f.exp.Path.1932, Bd.167 (S.84).
4. Käer Elise u. Barkan G., Untersuchungen über Gravitol. Arch.f.exp.Path.1933, Bd.170 (S.111)
5. Jackson D.E., The pharmacological action of Diethyl-aminoethyl Ether of 2-methoxy-6-allylphenol. Journal of Pharmacol.1930, Bd.39 (S.254).
6. Meyboom J.C.C., Die flimmerwidrige Wirkung von Chinidin, Gravitol und Nitroglyzerin, untersucht am isolierten Froschherzen. Arch.f.exp.Path.1931, Bd.163 (S.583).
7. Van Dongen K., The action of some drugs on fibrillation of the heart. Arch.intern.Pharmacod.et Thér.1936, Bd.53 (S.80).
8. De Boer S., Die Wirkung von Gravitol auf das Herz und auf Vorhofflimmern. Arch.intern.Pharmacod.et Thér.1936, Bd.54 (S.65).
9. Maderni P., Contribution à l'étude des sympatocolytiques de synthèse. Thèse Sc.Univ.Paris 1934.
10. Fourneau E. et Bovet D., Recherches sur l'action sympatocolytique de nouveau dérivés du dioxane. C.R.Soc.Biol.1933, Bd.113 (S.388).
11. Bovet D. et Simon A., Inversion de la tachycardie adrénalique du lapin par le Diéthylaminoéthylbenzodioxan (883 F), la Coryanthine et la Yohimbine. C.R.Soc.Biol.1935, Bd.119 (S.1333).
12. Shen T.C.R., Influence of Piperidino-methyl-3-benzodioxane (933 F) upon the beat of isolated frog's heart. Arch.intern.Pharmacod. et Thér.1937, Bd.55 (S.493).
13. Sterne J., Bovet D. et Lenoir J.P., Effets du Diéthylaminoéthylbenzodioxane (883 F) sur les lésions myocardiques provoquées. C.R.Soc.Biol.1939, Bd.130 (S.207).
14. Clerc A. et Sterne J., Bull.Soc.Méd.Hôpit.1937 (S.562).
15. Clerc A., Sterne J. et Lenoir J.P., Presse Médicale 1938 (S.1553).
16. Sterne J., Annuaire Médicale 1937, Vol.42 (S.541).
17. Jaquet P., Concours médicaux 1938.
18. Lenoir J.P., Traitement des syndromes angineux par diéthylamino-méthyl-3-benzodioxan (883 F). Thèse Doct.Méd.Paris 1939.
19. Bovet D., Tréfouel J., Sterne J. et Strickler H., Action du Diéthylaminoethoxy-2-diphényle (1262 F) sur la fibrillation cardiaque provoquée. C.R.Soc.Biol.1939, Bd.130 (S.29).
20. Strickler H., Synthèse et Propriétés cardiotoniques du Diéthylaminoethoxy-2-diphényle et des dérivés voisins. Thèse Doct.Univ.Paris 1938.
21. Bovet D., Fourneau F., Tréfouel J. et Strickler H., Le Diéthylaminoethoxy-2-diphényle (1262 F). Propriétés pharmacologiques et activité sur la fibrillation du cœur. Arch.intern.Pharmacod. et Thér.1939, Bd.62 (S.234).
22. Tso M., The effect of variations in the diastolic filling of the frog's ventricle upon the duration of the refractory period and the mechanical response. Journal of physiology 1929-30, Bd.68 (S.441).

23. Wenckebach K.F., Die unregelmässige Herztätigkeit. Leipzig 1914.
24. Frey W., Ueber Vorhofsflimmern beim Menschen und seine Beseitigung durch Chinidin. Berliner Klinische Wochenschrift 1918, (S.417).
25. Clerc A. et Pezzi C., Paris Médical 1921 (S.440).
26. De Boer S. und Holtkamp H.H.J., Koninkl.Akad.Amsterdam Proceedings 1936, Bd.39 (S.266), cit.nach Bovet.
27. De Boer S. und Brouwer A., Koninkl.Akad.Amsterdam Proceedings 1937, Bd.40 (S.77), cit.nach Bovet.
28. Holtkamp H.H.J., De invloed van Kina-alkaloiden. Diss.Univ.Gröningen 1936, cit.nach Bovet.
29. Sanches J.R., Onderzoekingen over werking van eenige China-alkaloiden, Diss.Univ.Utrecht 1936, cit.nach Bovet.
30. Kochmann H. und Daels FF, Wirkung des Kokains auf das Warmblütlerherz unter besonderer Berücksichtigung der Extrasystole. Arch.intern.Pharmacod. et Thé. 1908, Bd.18 (S.41).
31. Hermann H. et Jourdan F., Cocaine et syncope adrénalino-chloroformique. C.R.Soc.Biol.1931, Bd.106 (S.1153).
32. Shen T.C.R. and Simon A., The protecting action of novocaine upon chloroform-adrenalin ventricular fibrillation. Arch.intern.Pharmacod. et Thé.1938, Bd.59 (S.68).
33. Braun L. und Samet B., Studien über Herzkammerflimmern. Arch.exp.Path.1931, Bd.159 (S.54).
34. Hartog J., Die Wirkung von Rauwolfia auf das Herz. Arch.intern.Pharmacod. et Thé.1935, Bd.51 (S.68).
35. Van Dongen K., The action of some drugs on fibrillation of the heart. Arch.intern.Pharmacod. et Thé.1936, Bd.53 (S.80).
36. Sterne J., Bovet D. et Henry C., Action du Diéthylamino-éthoxy-2-diphényle sur l'électrocardiogramme normal et pathologique. C.R.Soc.Biol.1939, Bd.130 (S.209).
37. Abderhalden E., Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden Abt.IV. Teil 7A.
38. Fischer H., Ueber Aufnahme, Bindung und Abbau von Digitalisstoffen und den daraus sich ergebenden Beziehungen zu ihrer Wirkung am Herzen. Arch.f.exp.Path.1928, Bd.130 (S.111).
39. Straub W., Quantitative Untersuchungen über den Chemismus der Strophantinwirkung. Biochemische Zeitschrift 1910, Bd.28 (S.392).
-

Lebenslauf

Ich wurde am 9. Mai 1921 als Bürger von Zürich in Zürich geboren. Hier besuchte ich die Primarschule und anschliessend während $6\frac{1}{2}$ Jahren das Gymnasium der Kantonsschule Zürich, wo ich im Juli 1940 die Maturitätsprüfung bestand. Unmittelbar nach Abschluss der Prüfungen rückte ich in eine Infanterie-Rekrutenschule ein und blieb ununterbrochen bis zum März 1942 im Dienst (U.O.- und Offiziersschule). Im Sommersemester 1942 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich. 1943 bestand ich das erste und 1946 das zweite medizinische Propädeutikum. Im Anschluss daran klinische Studien mit drei Monaten Praktikantenzeit an der Chirurgischen Klinik Zürich sowie drei Monate im Kranken- und Diakonissenhaus Zollikerberg.

Vom Januar bis August 1950 arbeitete ich als Volontär-Assistent im Pharmakologischen Institut der Universität Zürich (Prof. Dr. H. Fischer), wo ich meine Dissertation ausgeführt habe. 1952 bestand ich das Eidgenössische Medizinische Staatsexamen.

